



**Flávio André Freitas Rocha**

Licenciatura em Engenharia Biomédica

## **Alinhamento e Continuação de Volumes de Imagem de Tensor de Difusão da Perna**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
Engenharia Biomédica

Orientador: Pedro Vieira, Professor Auxiliar, DF – FCT-UNL

Coorientador: Mário Secca, Professor Assistente, DF – FCT-UNL

Júri:

Presidente: Prof<sup>a</sup> Doutora Carla Maria Quintão Pereira

Arguente: Prof<sup>o</sup> Doutor António Prieto Veloso

Vogais: Prof<sup>o</sup> Doutor Pedro Manuel Cardoso Vieira



FACULDADE DE  
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA  
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

**Novembro, 2015**



**Flávio André Freitas Rocha**

Licenciatura em Engenharia Biomédica

# **Alinhamento e Continuação de Volumes de Imagem de Tensor de Difusão da Perna**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
Engenharia Biomédica

Orientador: Pedro Vieira, Professor Auxiliar, DF – FCT-UNL

Coorientador: Mário Secca, Professor Assistente, DF – FCT-UNL

Júri:

Presidente: Prof<sup>a</sup> Doutora Carla Maria Quintão Pereira

Arguente: Prof<sup>o</sup> Doutor António Prieto Veloso

Vogais: Prof<sup>o</sup> Doutor Pedro Manuel Cardoso Vieira

**Novembro, 2015**



### **Alinhamento e Continuação de Volumes de Imagem de Tensor Difusão da Perna**

Copyright © Flávio André Freitas Rocha, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.



## *Agradecimentos*

---

Aos meus orientadores, Pedro Vieira e Mário Secca, que me receberam sempre com um sorriso e disponíveis a ajudar, pelas reuniões produtivas e pela excelente orientação que me deram sempre que encontrei com dificuldades.

Agradeço à equipa do Laboratório de Biomecânica e Morfologia Funcional, por se terem disponibilizado a fornecer as imagens, os protocolos de estimativa de tensor de difusão e pela disponibilidade para reuniões, sempre produtivas, que suavizaram a entrada neste mundo tão extenso da imagem de tensor de difusão.

À minha família. Especialmente ao meu pai, Rafael Rocha, e à minha mãe, Graça Rocha. Agradeço por me proporcionarem uma oportunidade que lhes foi negada. Às minhas irmãs, Andreia e Rafaela, por estabelecerem um exemplo a seguir academicamente, pela motivação e ajudas que me deram no decorrer deste tempo. E à minha sobrinha Matilde.

Ao curso de engenharia de biomédica, por me terem acolhido como se já pertencesse à irmandade e a todos que entraram no curso depois de mim. Um agradecimento especial aos suspeitos do costume: Ana Fradinho, Nuno Rito, Ricardo Loução, Francisco Pinto e Filipe Aleixo, pela amizade e companheirismo e pelas lições de matraquilhos. Igualmente, à Kateryna e Eduarda, pelas jantaradas comidas e copos bebidos que sempre me alegravam. E à Filipa Belo, pelos empurrões motivacionais que me deu quando mais precisava e pela companhia nos lanches.

Ao guru das tecnologias, Rui, por todo o tempo que disponibilizou para me ensinar a trabalhar com sistemas Unix.

À Catarina Veiga, pelas revisões feitas durante a escrita da tese e pelos conselhos dados para a tornar melhor.

Finalmente, à Diana, por me levantar nas muitas vezes que caí nestes últimos tempos, por toda a companhia e motivação que me deu sem nunca a olhar a meios.

---





## Resumo

---

A imagem por tensor difusão (DTI) é uma extensão da imagem por ressonância magnética que permite a caracterização microestrutural dos tecidos, sendo um destes, os músculos esqueléticos. No entanto, dadas as grandes dimensões dos mesmos, a aquisição de volumes DTI deste tipo de tecidos é comumente realizada em mais que uma sessão. A não linearidade dos gradientes de codificação espacial e a presença de magnetizações parasitas levam a que ocorram distorções que impossibilitam, quando unidos, a continuação de volumes na sua transição. No mercado já existem *softwares* que permitem estas correções, no entanto, o seu objetivo tem como fim estudos populacionais aplicados na neurologia, não estando preparados para o alinhamento e união de volumes contíguos.

Ao recorrer a algoritmos aplicados nestes *softwares*, com a devida preparação, é possível garantir a continuidade de volumes. Um desses algoritmos, *demons*, foi aplicado em pontos de sobreposição de imagens de volumes contíguos. A transformada resultante deste algoritmo foi aplicado ao volume considerado a transformar e unido ao volume de referência.

Mostra-se ser possível a aplicação destes algoritmos para a continuação de volumes, sendo observada a preservação da coerência anatómica das fibras quando comparadas aos grupos de controlo. Numa versão futura, recomenda-se a utilização de algoritmos mais robustos, que tomam partido da informação direcional que a imagem por tensor de difusão fornece.

**Palavras-chave:** Processamento de Imagem, Imagem por Tensor de Difusão, Imagem por Ressonância Magnética, DTI da Perna, DTI de Músculos Esqueléticos.

---



## Abstract

---

Diffusion tensor imaging (DTI) is an extension of magnetic resonance imaging, which enables the microstructural characterization of tissues such as the skeletal muscles. However, due to the dimensions of said tissues, the acquisition of DTI volumes has to be made in more than one session. The non-linearity of the spatial encoding gradients and existing parasitic magnetic fields cause image distortion that disables the possibility of volume continuity when united. There are several programs available commercially which allow the correction of said distortions; however, they are targeted for the neuronal study of populations and not adequate for the alignment and junction of contiguous volumes.

By using the algorithms implemented in said programs, it is possible to ensure volume continuity. In this work we used the *demons algorithm*. We have shown that it is possible to apply DTI registration algorithms to ensure volume continuity, and observed the preservation of the anatomical coherence of fibers when compared with the control groups. In future versions, it is recommended to use more robust algorithms by taking in consideration the directional information which DTI provides.

**Keywords:** Image Processing, Diffusion Tensor Imaging, Magnetic Resonance Imaging, Leg DTI, Skeletal Muscle DTI.

---



# Índice de Conteúdos

<b>Agradecimentos</b> .....	v
<b>Resumo</b> .....	vii
<b>Abstract</b> .....	ix
<b>Índice de Conteúdos</b> .....	xi
<b>Índice de Figuras</b> .....	xiii
<b>Índice de Tabelas</b> .....	xv
<b>Lista de Símbolos, Acrónimos e Siglas</b> .....	xvii
<b>Capítulo 1</b> Introdução .....	1
1.1 Enquadramento .....	1
1.2 Objetivos .....	2
1.3 Estrutura da Tese .....	2
<b>Capítulo 2</b> Princípios e Reconstrução de Imagem MRI .....	3
2.1 Princípios Básicos de MRI .....	3
2.1.1 Ressonância Magnética Nuclear .....	3
2.1.2 Aquisição de sinal de NMR .....	5
2.1.3 Reconstrução de imagem MRI e espaço $k$ .....	7
<b>Capítulo 3</b> Imagem de Tensor de Difusão e sua Aplicabilidade na Perna .....	11
3.1 Aquisição de imagem DTI .....	13
3.1.1 Valores Próprios e Vetores próprios .....	15
3.2 Tractografia .....	16
3.2.1 <i>Fiber Assignment by Continuous Tracking</i> (FACT) .....	17
<b>Capítulo 4</b> Distorções Geométricas em MRI .....	19
4.1 Distorções Geométricas em MRI .....	19
4.2 Distorções comuns a DP e DTI .....	20
4.2.1 Suscetibilidade Magnética .....	20
4.2.2 Artefactos de movimento .....	20
4.2.3 Campos concomitantes .....	20
4.3 Distorções em DTI .....	22

4.3.1 Correntes de <i>Eddy</i> .....	22
4.3.2 Campos concomitantes .....	23
4.4 Registo de Imagem .....	24
4.4.1 Algoritmo <i>demons</i> difeomorfo .....	25
<b>Capítulo 5</b> Materiais e Métodos .....	29
5.1 Recrutamento .....	29
5.2 Aquisição de imagens .....	29
5.3 Pré-Processamento .....	30
5.3.1 Imagens DP .....	30
5.3.2 Imagens DWI .....	30
5.4 Processamento .....	30
5.4.1 Registo de imagens DP .....	31
5.4.2 Registo de imagens DTI .....	32
5.4.3 Co-registo de DP sobre DTI .....	34
5.5 Pós-Processamento .....	34
5.6 Validação de Resultados .....	34
5.6.1 Validação quantitativa do registo DP .....	35
5.6.2 Validação quantitativa do co-registo .....	35
5.6.3 Validação quantitativa do registo DTI .....	35
<b>Capítulo 6</b> Resultados e Discussão .....	37
6.1 Registo das imagens DP .....	37
6.2 Co-registo de imagens DP sobre imagens DTI .....	38
6.3 Registo de imagem DTI .....	40
<b>Capítulo 7</b> Conclusão .....	45
7.1 Limitações e Trabalho Futuro .....	45
7.2 Conclusão .....	45
<b>Anexo A</b> Fluxogramas .....	51

---

## Índice de Figuras

Figura 1.1 – União de dois volumes adquiridos em duas sessões contínuas sem qualquer tipo de processamento .....	1
Figura 2.1 – Representação da magnetização da rede $M_0$ .....	4
Figura 2.2 – Diferenças nas distribuição de <i>spins</i> dos núcleos na ausência e na presença de um campo magnético B.....	4
Figura 2.3 – Esquema ilustrativo da rotação da magnetização da longitudinal e reposição ao estado de equilíbrio.....	5
Figura 2.4 – Sequência de <i>spin echo</i> .....	7
Figura 2.5 – Fluxograma ilustrativo do processo de reconstrução de imagem em MRI.....	7
Figura 2.6 – Esquematização de uma bobina de gradientes e influência no campo magnético estático $B_0$ .....	8
Figura 2.7 – Sequência de codificação espacial de imagem em MRI.....	8
Figura 3.1 – Diagrama do movimento de uma molécula .....	11
Figura 3.2 – Ilustração da estrutura muscular esquelética e da ligação do tecido conjuntivo do músculo ao osso.....	12
Figura 3.3 – Esquematização de uma sequência SS-DW-EPI .....	13
Figura 3.4 – Ilustração exemplificativa de vários esquemas de amostragem de DWI.....	15
Figura 3.5 – Representação da elipsoide em DTI .....	16
Figura 3.6 – Esquema ilustrativo do algoritmo determinístico FACT.....	17
Figura 4.1 – Ilustração dos erros de leitura devido à não-linearidade dos gradientes de codificação espacial .....	19
Figura 4.2 – Artefactos de movimento em imagens DWI .....	20
Figura 4.3 – Translação que ocorre durante a aquisição do mesmo corte anatómico em volumes diferentes.....	21
Figura 4.4 – Ilustração exemplificativa do esquema de aquisição das imagens DP + DTI .....	22
Figura 4.5 – Distorções geométricas numa imagem DWI causadas por correntes de Eddy.....	23
Figura 4.6 – Distorções causados por campos concomitantes na sequência EPI.....	23
Figura 4.7 – Fluxograma de um algoritmo de registo de imagem por intensidades .....	24
Figura 4.8 – Esquema ilustrativo do paradoxo de Gibbs .....	25
Figura 4.9 – Aplicação da definição de <i>demons</i> no caso de registo de imagem. ....	25
Figura 4.10 – Exemplo da aplicação do algoritmo <i>demons</i> sobre uma imagem com uma deformação simulada. ....	26

Figura 4.11 – Exemplo ilustrativo de um problema de inicialização do algoritmo <i>demons</i> .....	27
Figura 5.1 – Ilustração exemplificativa do esquema de aquisição de imagens. ....	29
Figura 5.2 – Fluxograma do processo de correção de atenuação de sinal. ....	31
Figura 5.3 – Fluxograma do algoritmo de união e continuação de volumes.....	31
Figura 5.4 – Fluxograma da computação da transformada para registo de volumes DP. ....	32
Figura 5.5 – Fluxograma de pré-registo.....	32
Figura 5.6 – Fluxograma de computação da máscara. ....	33
Figura 5.7 – Fluxograma da computação da transformada para registo de volumes DTI.....	34
Figura 6.1 – Valores de correlação cruzada normalizada no registo de imagens DP, no instante “pré-exercício”.....	37
Figura 6.2 – Valores de correlação cruzada normalizada no registo de imagens DP, no instante “pós-exercício”.....	38
Figura 6.3 – Exemplo dos volumes DP antes e depois do registo. ....	38
Figura 6.4 – Valores de SSIM no co-registo das imagens DP sobre as imagens DTI no instante “pré-exercício”.....	39
Figura 6.5 – Valores de SSIM no co-registo das imagens DP sobre as imagens DTI no instante “pós-exercício”.....	39
Figura 6.6 – Exemplos da rotação de 180° no plano axial e inversão segundo o plano sagital das imagens DP e DTI.....	40
Figura 6.7 – Exemplos de sobreposição de tratos correspondentes a fibras musculares sobre tecido adiposo.....	40
Figura 6.8 – Valores de correlação cruzada normalizada resultante da média dos elementos de DTI no instante pré-exercício.....	41
Figura 6.9 – Valores de correlação cruzada normalizada resultante da média dos elementos de DTI no instante pré-exercício.....	41
Figura 6.10 – Exemplo da diferença da aplicação do algoritmo <i>demons</i> com os critérios de comparação <i>FA</i> e <i>MD</i> . ....	42
Figura 6.11 – Exemplo das diferentes densidades de tratos antes e depois da realização de exercício físico.....	42
Figura 6.12 – Exemplos de descontinuação de fibras nas áreas exteriores da perna.....	43

---



## Índice de Tabelas

---

Tabela 2.1 – Exemplos de elementos <i>MR active</i> e respetivos momentos magnéticos.....	3
Tabela 2.2 – Ponderação dos sinais FID em função do tempo de eco e do tempo de repetição.....	6
Tabela 5.1 – Parametrização utilizada para o registo monomodal na função <i>imregister</i> do <i>Matlab 2014b</i> .....	31
Tabela 5.2 - Parametrização utilizada para o registo multimodal na função <i>imregister</i> do <i>Matlab 2014b</i> .....	33
Tabela 6.1 – Média das correlações cruzadas normalizadas médias das imagens DTI de controlo e das imagens processadas utilizando <i>FA</i> ou <i>MD</i> como critérios de comparação.....	40

---



## *Lista de Símbolos, Acrónimos e Siglas*

---

Lista de símbolos, acrónimos e siglas utilizados com maior frequência nesta dissertação:

<b>MRI</b>	Imagem por ressonância magnética (do inglês <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
<b>T<sub>1</sub></b>	Tempo de relaxação longitudinal
<b>T<sub>2</sub></b>	Tempo de relaxação transversal
<b>DP</b>	Densidade protónica
<b>DTI</b>	Imagem por tensor de difusão (do inglês <i>Diffusion tensor imaging</i> )
<b>DWI</b>	Imagem ponderada à difusão (do inglês <i>Diffusion weighted imaging</i> )
<b>SE</b>	<i>Spin echo</i>
<b>EPI</b>	Imagem eco-planar (do inglês <i>Echo Planar Imaging</i> )
<b>SNR</b>	Razão Sinal Ruído (do inglês <i>Signal to Noise Ratio</i> )
<b>1D</b>	Unidimensional
<b>2D</b>	Bidimensional
<b>M</b>	Imagem a registar (do inglês <i>Moving</i> )
<b>F</b>	Imagem de referência (do inglês <i>Fixed</i> )
<b>NCC</b>	Correlação Cruzada Normalizada (do inglês <i>Normalized Crossed Correlation</i> )
<b>SSIM</b>	Índice de similaridade estrutural (do inglês <i>Structural Similarity Index</i> )

---



## 1.1 Enquadramento

A imagem por tensor de difusão (DTI) é uma técnica de imagem por ressonância magnética (MRI) que, juntamente com a utilização de tratografia, permite a identificação e a visualização de fibras. A técnica tem sido uma ferramenta valiosa para o estudo da microestrutura tecidular e citoarquitetura de várias estruturas; tal como o cérebro (Figini et al., 2015; Hasan, et al., 2014), espinal medula (Cohen-Adad et al., 2011), músculos esqueléticos (Khalil et al., 2010; Okamoto et al., 2014; Schwenzer et al., 2009), entre outras.

A tese insere-se num projeto desenvolvido pelo Grupo de Investigação em Neuromecânica do Movimento Humano (NHM) do CIPER/FMH/UNL (referência PTDC/DES/103178/2008), no qual se pretende estudar a influência de carga mecânica cíclica de intensidade moderada ou elevada nas alterações músculo-esqueléticas estruturais, funcionais e de controlo neuromuscular, agudas e crónicas. Para tal, recorreu-se a duas abordagens complementares, sendo uma delas a aquisição de imagens *in vivo* por ressonância magnética; onde se realizou a aquisição de imagens anatómicas através de imagem ponderada à densidade protónica (DP) e a aquisição de imagens funcionais através da estimação de DTI por imagem ponderada à difusão (DWI).

O equipamento utilizado para obtenção destas imagens apresentava um volume eficaz diminuto para aquisição de DWI de membros de grandes dimensões, como no caso da perna; assim, a aquisição de ambas as imagens anatómicas e funcionais teve que ser efetuada em duas sessões. A não linearidade dos gradientes e a indução de magnetizações parasitas durante a aquisição causam distorções nas imagens: Isto impossibilita a continuação entre volumes, inviabilizando a realização de uma tratografia representativa da realidade (figura 1.1).

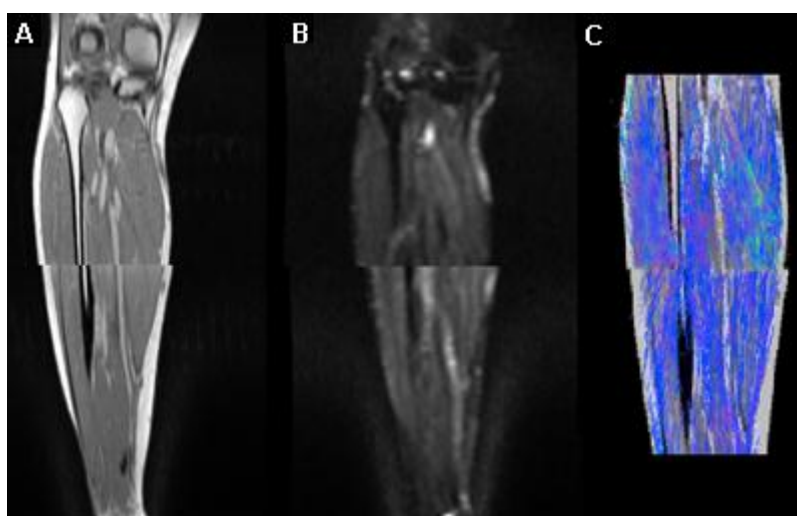


Figura 1.1 – União de dois volumes adquiridos em duas sessões contínuas sem qualquer tipo de processamento de imagens anatómicas ponderadas a DP (A); imagens funcionais ponderadas à difusão (B); tratografia (C).

Atualmente, o alinhamento de DTI consiste na utilização de algoritmos de registo por deformações difeomorfas.

O *software Insight Toolkit* (Vercauteren et al., 2009a, 2009b) utiliza o algoritmo *demons* de Thirion, 1998, cujo modelo de deformação se baseia na equação do fluxo ótico regulado pelo erro quadrático médio. O *software* DTI-TK (Zhang et al., 2007) recorre à dedução incremental de um campo vetorial de deslocamentos que visa a maximizar uma métrica de similaridade através de sucessivas reorientações de DTI (Zhang et al., 2006). Finalmente, o *software medInria* (N. Toussaint, J.C. Souplet, 2007) recorre ao registo difeomorfo através de gradientes de tensão-finita (Yeo et al., 2008).

No entanto, as bibliotecas que incluem estes algoritmos têm o objetivo de registar imagens DTI de populações e não se encontram preparados para unir volumes DP e DTI. Para além de mais, são direcionados para estudos neurológicos, onde imagens padronizadas do cérebro são utilizadas como referência (Hasan et al, 2011).

Esta tese visa preencher esta lacuna, ao aproveitar a sobreposição de cortes entre dois volumes contíguos, pretende-se criar um algoritmo que una volumes de imagens anatómicas e volumes de imagens funcionais de superfícies de grandes dimensões e garanta a sua continuidade. Sendo as imagens DTI mais suscetíveis a distorções (Andersson, 2013; Hasan et al., 2011; Le Bihan, Poupon, Amadon, & Lethimonnier, 2006), a tese focará em maior detalhe no registo destas. Dada a complexidade técnica e a inacessibilidade dos algoritmos aplicados por Yeo et al., 2008 e Zhang et al., 2006, foi optado o algoritmo de registo de imagem *demons* implementado por Vercauteren et al., 2009a.

## 1.2 Objetivos

Esta tese tem como objetivo cumprir as seguintes diretrizes:

- (i) Estabelecer um algoritmo de co-registo que garanta a continuação de volumes DP e DTI na sua transição e os sobreponha, aproveitando a sobreposição de cortes entre o volume superior e o volume inferior;
- (ii) Estabelecer a melhor metodologia de alinhamento de volumes DTI através da utilização de vários parâmetros no algoritmo *demons*.

## 1.3 Estrutura da Tese

Para compreender melhor a aquisição de imagem DTI, esta dissertação inicia-se com a apresentação de um conjunto de conceitos fundamentais em MRI e reconstrução deste tipo de imagens. O terceiro capítulo apresenta, de uma forma simples, a metodologia de estimação de DTI e a sua aplicabilidade na perna. O quarto capítulo mostra as várias causas de distorção em DTI e respetivas estratégias de mitigação.

As metodologias utilizadas nesta dissertação encontram-se descritas no capítulo cinco, que são apresentadas e discutidas no capítulo seguinte.

Finalmente, no último capítulo são apresentadas as conclusões gerais, bem como o trabalho futuro a desenvolver.

## Princípios e Reconstrução de Imagem MRI

### 2.1 Princípios Básicos de MRI

A imagem por ressonância magnética (MRI) é uma técnica de imagiologia que permite a observação anatômica e fisiológica *in vivo*, aproveitando a suscetibilidade magnética da água, que compõe 70% a 90% dos tecidos (McRobbie et al., 2003; Westbrook, 2010). Desde a sua introdução em 1971, a MRI tem sido uma ferramenta valiosa em ambiente clínico e de investigação. Esta encontra-se em forte expansão com a introdução de novos métodos, que possibilitam o estudo *in vivo* da vascularização, mapeamento de atividade cerebral, perfusão e difusão no corpo humano.

#### 2.1.1 Ressonância Magnética Nuclear

Toda a matéria é composta por átomos, constituído pelo núcleo e pela nuvem eletrônica. Dentro do núcleo encontram-se prótons e neutrões, sendo que a soma do seu número total de partículas é o número de massa ( $A$ ). Estas partículas giram sobre o seu próprio eixo, efeito de *spin*. Pelas leis de indução eletromagnética, o efeito de *spin* produz corrente, criando um campo magnético. A direção e magnitude desse campo denomina-se de momento magnético.

O momento magnético dos prótons e neutrões anula-se quando estes se encontram em pares, tal como no caso do  $^4\text{He}$ , que apresenta momento magnético nulo. Elementos abundantes com número de massa ímpar têm momento magnético não nulo; estes são os elementos utilizados nos estudos de NMR e são classificados como *MR active* (tabela 2.1) (Westbrook, 2010).

Tabela 2.1 – Alguns exemplos de elementos *MR active* e respetivos momentos magnéticos. Os valores que se encontram entre parentesis correspondem à sua incerteza. (Stone, 2005)

Núcleo	Spin	Momento magnético (nm)
$^1\text{H}$	$\frac{1}{2}+$	2,79284734(3)
$^{13}\text{C}$	$\frac{1}{2}-$	0,7024118(14)
$^{15}\text{N}$	$\frac{1}{2}-$	-0,28318884(5)
$^{17}\text{O}$	$5/2+$	-1,89379(9)
$^{19}\text{F}$	$\frac{1}{2}+$	+2,628868(8)
$^{23}\text{Na}$	$3/2+$	+2,217522(2)
$^{31}\text{P}$	$\frac{1}{2}+$	+1,13160(3)

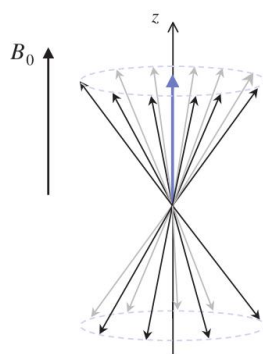


Figura 2.1 – Representação da magnetização da rede  $M_0$ . Os spins dos núcleos (setas pretas) giram em torno do campo magnético  $B_0$ . A magnetização da rede (seta azul) resulta da soma dos momentos magnéticos das partículas paralelas e antiparalelas. (McRobbie et al., 2003)

Para que a aquisição de um sinal em NMR seja possível, é utilizada a magnetização da rede  $M_0$  do volume em estudo que resulta da soma dos momentos magnéticos de todas as partículas contidas neste (figura 2.1). É necessário que  $M_0$  seja não nulo e suficientemente grande para ser detectado. Dado um volume de uma substância *MR active*, na ausência de um campo magnético externo, o momento magnético das partículas encontra-se orientado em direções aleatórias e, portanto,  $M_0$  é próximo de zero. No entanto, quando aplicado um campo magnético externo  $\vec{B}$ , as partículas alinham-se segundo as linhas de fluxo magnético (figura 2.2). Nesta situação, os formalismos de mecânica quântica ditam que as partículas estarão constantemente a transitar entre dois estados, o de energia inferior: paralelo a  $B_0$ , e o antiparalelo, de maior energia. A razão entre estes dois estados segue uma distribuição de Boltzmann segundo a equação 2.1 (McRobbie et al., 2003),

$$\frac{N_{paralela}}{N_{anti-paralela}} = 1 + \frac{\gamma \hbar B_0}{k_B T} \quad (\text{Equação 2.1})$$

onde  $\gamma$  é a razão giromagnética em  $\text{HzT}^{-1}$ ,  $\hbar$  é a constante de Planck em  $\text{Js}^{-1}$ ,  $B_0$  é a força do campo magnético em T,  $k_B$  a constante de Boltzmann em  $\text{JK}^{-1}$  e  $T$  a temperatura do volume em K.

Quando a razão é igual ao valor unitário,  $M_0$  é nulo, impossibilitando a aquisição de sinal por NMR. No entanto, em situações clínicas (paciente a  $37^\circ\text{C}$  e  $B_0$  a 1,5T) esta razão é de 1,000004 (McRobbie et al., 2003) que, embora diminuta, é suficiente para MRI.

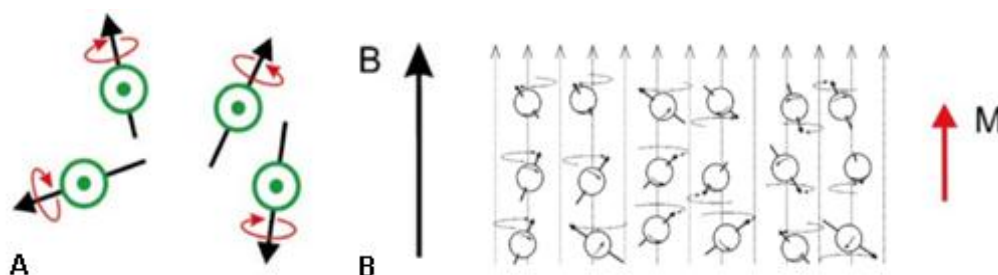


Figura 2.2 - (A) Distribuição de spins na ausência de campo magnético externo; (B) Na presença de um campo magnético B, os spins admitem dois estados possíveis, paralelos e antiparalelos ao campo. (Sousa, 2013)

O campo magnético externo exerce uma força nos núcleos para que estes se alinhem com as linhas de campo mas o momento angular dos elétrons não permite essa condição e, portanto, o núcleo



adquire um segundo eixo de rotação. A sobreposição dos dois eixos de rotação faz o núcleo descrever um movimento conhecido como precessão e a sua frequência é dada pela equação de Larmor (equação 2.2):

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (\text{Equação 2.2})$$

onde  $\omega_0$  é a frequência angular de precessão em Hz,  $\gamma$  é a razão giromagnética de um elemento em  $\text{HzT}^{-1}$  e  $B_0$  a força do campo magnético em T. No caso do átomo de hidrogénio onde  $\gamma = 42,57 \text{ MHzT}^{-1}$  (McRobbie et al., 2003) sobre um campo magnético de 1T, a sua frequência de precessão é de 42,57MHz. Esta frequência também é conhecida como condição de ressonância e permite a aquisição de sinal em NMR.

A aquisição de sinal em NMR é realizada através de uma bobina que funciona como um transceptor. Esta emite um pulso na gama das radiofrequências (no caso do hidrogénio) e recebe um sinal de igual frequência durante a relaxação da amostra. Esta bobina é apenas sensível a mudanças de direção perpendiculares ao campo magnético  $B_0$ .

### 2.1.2 Aquisição de sinal de NMR

Convenciona-se, num referencial cartesiano (x,y,z) que o campo  $B_0$  se encontra paralelo e na mesma direção do eixo z. Em equilíbrio, a componente da magnetização da rede longitudinal  $M_z$  será não nula, não existindo componente  $M_{xy}$  segundo o plano transversal. Sendo a amplitude de  $M_z$  muito inferior à de  $B_0$ , não é possível a deteção do sinal; assim, é necessário perturbar este equilíbrio. Para tal, é aplicado um pulso eletromagnético perpendicularmente a  $M_z$ , que faz com que os núcleos absorvam energia, induzindo uma nutação nos *spins* e a precessão destes em fase segundo uma nova direção (figura 2.3) (McRobbie et al., 2003; Westbrook, 2010).

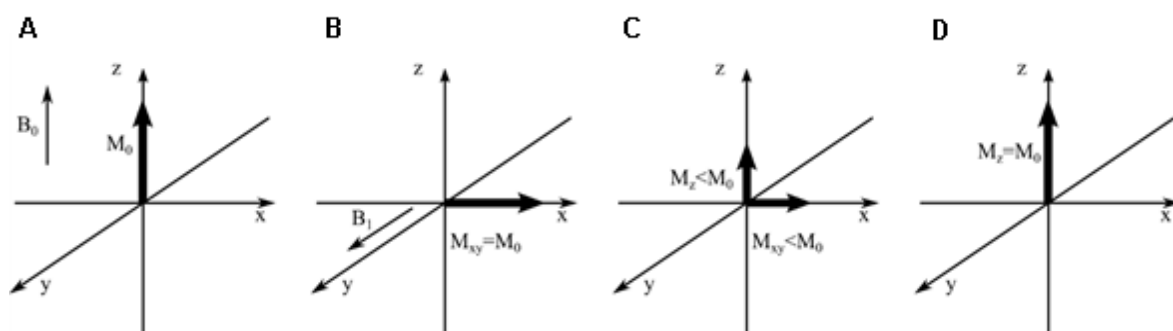


Figura 2.3 – Esquema ilustrativo da rotação da magnetização da longitudinal e reposição ao estado de equilíbrio. Magnetização da rede antes da nutação (A); Nutação de 90° da magnetização da rede (B); Reposição da magnetização da rede do plano transversal para o plano longitudinal (C); Retorno ao estado de equilíbrio após  $t \sim 4T_1$  segundos (D).

O ângulo de nutação  $\alpha$  (ângulo em relação a  $M_z$  em graus) depende do tempo e da magnitude do pulso, segundo a equação 2.3 (McRobbie et al., 2003):

$$\alpha = \gamma B_1 t_p \quad (\text{Equação 2.3})$$

onde  $\gamma$  é a razão giromagnética em  $\text{HzT}^{-1}$ ,  $B_1$  é a magnitude do pulso em T e  $t_p$  o tempo do pulso, em segundos. Assim, um pulso que induz uma nutação de  $M_0$  para  $M_{xy}$  define-se como pulso de  $90^\circ$ . Consequentemente, um pulso que nute  $M_0$  para a sua direção oposta, denomina-se de pulso de  $180^\circ$ . A escolha do ângulo de nutação induzida pelos pulsos e o modo como são aplicados (*i.e*, ordem e duração) definem uma sequência.

Após a nutação de  $M_0$  com o pulso, a tendência dos núcleos é de se realinharem novamente com  $B_0$ . Estas variações de fluxo magnético induzem uma corrente sinusoidal de frequência igual à do pulso emitido pelo transceptor que decai exponencialmente, conhecido como decaimento de indução livre (FID). Este sinal não tem aplicação direta, mas, através de sucessivos ecos FID, é possível medir as várias propriedades magnéticas da matéria (McRobbie et al., 2003; Westbrook, 2010), como o tempo de relaxação longitudinal  $T_1$ , o tempo de relaxação transversal  $T_2$ .

O tempo de relaxação longitudinal  $T_1$  caracteriza o tempo de restauração de 63% da amplitude da magnetização da rede na componente  $M_z$  após a nutação da magnetização da rede pelo pulso eletromagnético

O tempo de relaxação transversal  $T_2$  caracteriza o tempo que uma amostra demora a perder 63% da sua coerência de fase. Este é caracterizado por um decaimento exponencial da magnetização da rede no plano transversal  $M_{xy}$ .

Uma propriedade dos tempos de relaxação  $T_1$  e  $T_2$  é que  $T_1$  é estritamente maior que  $T_2$  (McRobbie et al., 2003; Westbrook, 2010).

Outra propriedade quantificável através do FID é a densidade protônica da matéria, um valor adimensional que depende da amplitude do sinal FID no instante inicial de relaxação.

Todas estas propriedades podem ser quantificadas através da sequência de *Carr-Purcell* (figura 2.4), conhecida também como sequência *spin echo* (Carr & Purcell, 1954). Ao variar o tempo de eco (TE, definido pelo dobro do intervalo de tempo entre a aplicação dos pulsos de  $90^\circ$  e  $180^\circ$ ); e o tempo de repetição (TR, o intervalo de tempo entre os dois pulsos de  $90^\circ$  consecutivos), é possível obter um sinal FID ponderado com a propriedade a quantificar, tal como mostra a tabela 2.2 (McRobbie et al., 2003; Westbrook, 2010).

Tabela 2.2 – Ponderação dos sinais FID em função do tempo de eco e do tempo de repetição

		Tempo de eco (TE) (ms)	
		Curto (< 40)	Longo (> 75)
Tempo de Repetição (TR) (ms)	Curto (< 750)	FID ponderado a $T_1$	Sem relevância
	Longo (> 1500)	FID ponderado a $PD$	FID ponderado a $T_2$

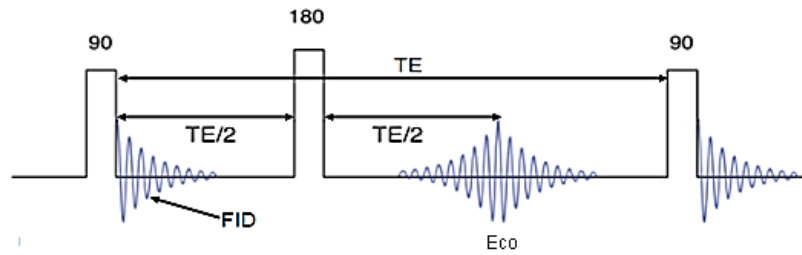


Figura 2.4 – Sequência de spin echo. Legenda: TE – Tempo de eco; FID – *Free Induction Decay*. Adaptado de (McRobbie et al., 2003)

### 2.1.3 Reconstrução de imagem MRI e espaço $k$

A imagem MRI resulta da reconstrução do espaço  $k$  através da transformada de Fourier inversa 2D (figura 2.5). O espaço  $k$  é um formalismo matemático onde se armazena o sinal convertido de analógico para digital, e é o local onde se realiza a codificação espacial da imagem. Cada imagem, no domínio do espaço  $k$ , consiste na construção das linhas  $k_x$ , que contém a evolução temporal do FID; e na decomposição deste pela transformada de Fourier 1D, o que resulta nas colunas  $k_y$ .

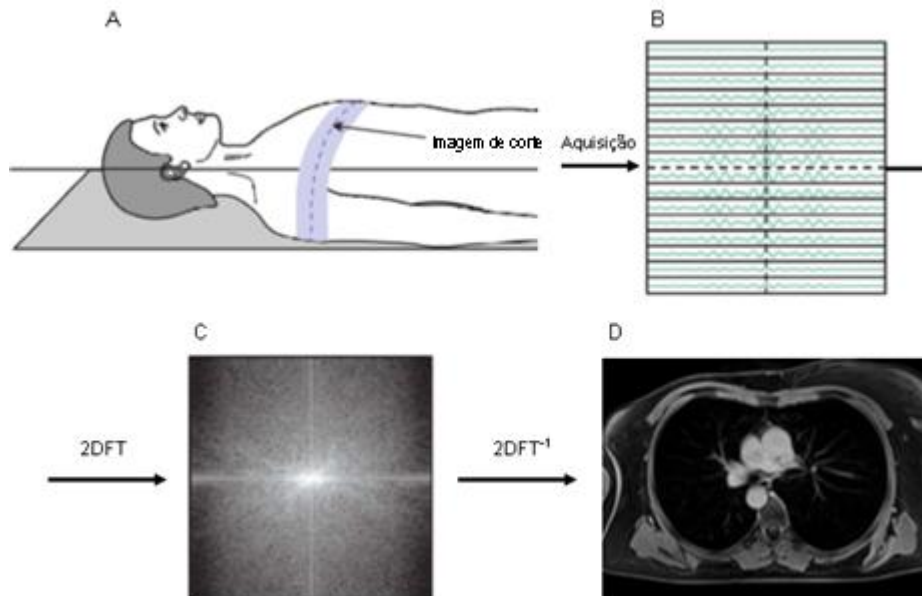


Figura 2.5 – Fluxograma ilustrativo do processo de reconstrução de imagem em MRI. Legenda: A – aquisição da imagem; B – Armazenamento no espaço  $k$  no domínio do tempo; C – Transformação do espaço  $k$  no domínio das frequências; D – Reconstrução de imagem através da transformada de Fourier 2D inversa. Adaptado de (McRobbie et al., 2003; Westbrook, 2010)

A formação do espaço  $k$  e o seu preenchimento são realizados através três bobinas de gradiente, uma para cada direção  $x$ ,  $y$  e  $z$ , que subtraem ou adicionam linearmente um campo magnético na respetiva direção, tal como descrito na figura 2.6. O declive do gradiente depende linearmente da intensidade da corrente elétrica e a sua polaridade depende da direção em que esta percorre a bobina.

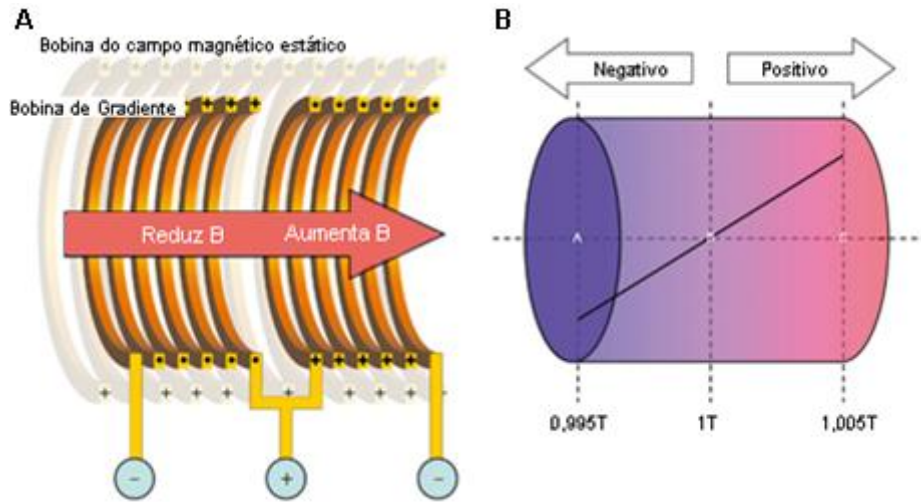


Figura 2.6 – (a) Esquematização de uma bobina de gradientes sobre a direção de  $B_0$ . (b) Influência dos campos magnéticos gerados sobre o campo magnético estático  $B_0$ . Adaptado de (Westbrook, 2010)

Estas pequenas variações de campo magnético ao longo do espaço induzem a precessão dos átomos em frequências e fases diferentes, permitindo a codificação espacial da imagem. A metodologia de codificação espacial da imagem encontra-se descrito na figura 2.7 e inicia-se com a formação do espaço  $k$  através do gradiente de seleção de corte, acompanhado pela excitação do meio com um pulso eletromagnético. Depois, para cada linha da imagem, são acionados os gradientes de codificação de fase e frequência, para delineação das linhas e colunas  $k_x$  e  $k_y$ .

Finalmente, obtido o espaço  $k$  no domínio fase-frequência, a reconstrução da imagem é realizada através da transformada de Fourier inversa 2D (equação 2.5).

$$F(k_x, k_y) = \int f(x, y) e^{i2\pi(k_x x + k_y y)} dx dy \quad (\text{Equação 2.5})$$

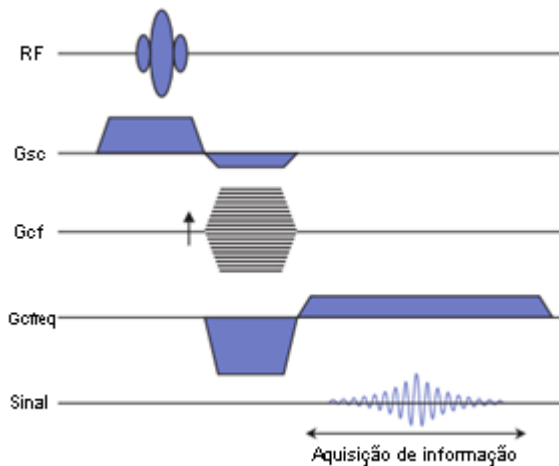


Figura 2.7 - Sequência de codificação espacial de imagem em MRI. A amplitude está representada nas ordenadas e o tempo nas abscissas. Legenda:  $G_{sc}$ : gradiente de seleção de corte;  $G_{cf}$ : gradiente de codificação de fase;  $G_{cfreq}$ : Gradiente de codificação de frequência. Adaptado (McRobbie et al., 2003)

É de notar que a informação no espaço  $k$  é redundante. O centro do espaço corresponde à informação de contraste e SNR enquanto as margens deste espaço correspondem às altas frequências

da imagem (McRobbie et al., 2003; Pipe, 2009; Westbrook, 2010). Assim, é possível utilizar sequências que preencham parcialmente o espaço  $k$ , como o caso da EPI, para aquisição rápida de imagens, sem perder muita informação destas.



## Imagem de Tensor de Difusão e sua Aplicabilidade na Perna

Em 1828, o botânico e físico Robert Brown observou sobre microscópio ótico o deslocamento aleatório de uma partícula de pólen suspensa em água, no entanto, não conseguiu determinar o mecanismo que levava a esse deslocamento. Só em 1905, Einstein publicou um artigo que explicava o fenómeno a nível molecular: o movimento aleatório da partícula de pólen resultava de colisões inelásticas das moléculas de água, que se encontram em movimento devido à energia térmica. Einstein postulou que o percurso quadrático médio livre de uma partícula dependeria do tempo  $t$  e do coeficiente de difusão  $D$  segundo a equação 3.1 (Johansen-Berg, Behrens, 2009):

$$\langle r^2 \rangle = 6Dt \quad (\text{Equação 3.1})$$

onde  $\langle r^2 \rangle$  é o percurso quadrático médio em mm,  $D$  é o coeficiente difusão em  $\text{mm}^2\text{s}^{-1}$  e  $t$  o tempo em segundos. Esta constante só pode ser aplicada em situações de difusão isotrópica, *i.e.*, as partículas podem-se mover de igual forma em todas as direções. Quando existem barreiras físicas no meio, o deslocamento de tais partículas passa a ser restringido em determinadas direções. Isto faz com que a difusão passe a ter uma direção preferencial perpendicular às restrições do meio, numa situação conhecida como anisotropia (figura 3.1).

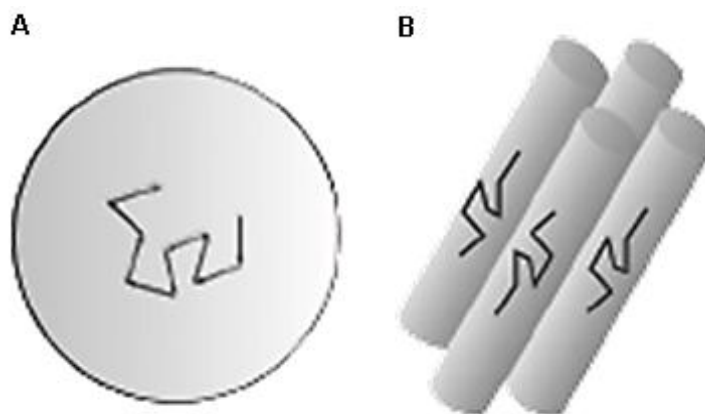


Figura 3.1 – Diagrama do movimento de uma molécula em situação de isotropia (A) e anisotropia (B).

Assim, a difusão já não pode ser descrita como um valor escalar  $D$ , mas requer a utilização de um tensor (equação 3.2) (Le Bihan et al., 2001):

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad (\text{Equação 3.2})$$

onde os elementos diagonais ( $D_{xx}, D_{yy}, D_{zz}$ ) representam o coeficiente de difusão em cada eixo do referencial de laboratório ( $x, y$  e  $z$ ). Os elementos não-diagonais refletem a correlação de movimentos aleatórios entre cada eixo principal e assumem-se ser simétricos ( $D_{ij} = D_{ji}; i, j = x, y, z$ ) (Le Bihan et al., 2001; Seunarine & Alexander, 2009).

No corpo humano, existem várias estruturas anatômicas onde a difusão molecular das suas células é anisotrópica, sendo uma delas a perna. A perna é uma estrutura anatômica que se estende do joelho até ao tornozelo e consiste numa rede de músculos esqueléticos suportada por um grupo ósseo: a tíbia e o perónio (Seeley, 2014). Os músculos esqueléticos são compostos por fibras musculares esqueléticas associadas a pequenas quantidades de tecido conjuntivo, vasos sanguíneos e nervos. Cada fibra muscular esquelética é uma única célula cilíndrica alongada que contém diversos núcleos localizados na periferia da fibra, junto da membrana celular (Seeley, 2014).

Envolvendo cada fibra muscular, existe uma lâmina externa composta principalmente por fibras reticulares, o endomísio. Cada feixe de fibras musculares com o seu endomísio é envolvida por outra camada de tecido conjuntivo mais pesado, o perimísio. Cada conjunto de fibras envolvido no perimísio é denominado de feixe muscular (figura 3.2 A) (Seeley, 2014). Um músculo é constituído por vários feixes agrupados por uma terceira camada, o epimísio, que cobre toda a superfície muscular. A fáscia, camada de tecido conjuntivo fibroso por fora do epimísio, separa cada músculo e alguns casos envolve os grupos musculares (Seeley, 2014). Este tecido conjuntivo do músculo mantém juntas as células musculares e liga os músculos aos tendões ou insere-os nos ossos (figura 3.2 B) (Seeley, 2014).

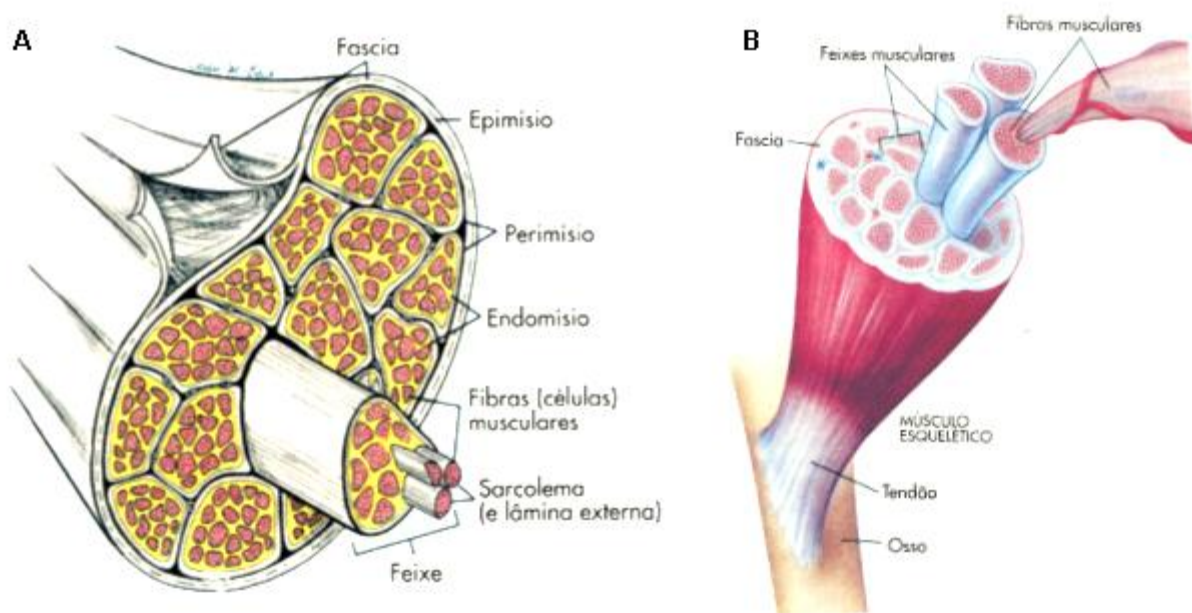


Figura 3.2 – A: Esquema ilustrativo da estrutura muscular esquelética. B: Esquema ilustrativo da ligação dos tecidos conjuntivos dos músculos esqueléticos ao osso. (Seeley, 2014)

A organização estrutural e a natureza cilíndrica e alongada das fibras que compõem os músculos esqueléticos da perna viabilizam a utilização de uma técnica de MRI que permite quantificar a direção preferencial de difusão, a imagem DTI.



### 3.1 Aquisição de imagem DTI

A imagem DTI consiste na estimativa do tensor  $D$  dos vários pixéis de um corte. Para tal, são adquiridas imagens DWI segundo várias direções (Le Bihan et al., 2006).

Para minimizar a formação de artefactos provenientes de movimentos do paciente ou da atividade fisiológica, é utilizada a sequência *Single Shot -Diffusion Weighted – Echo Planar Imaging* (SS-DW-EPI), representada na figura 3.3. A sequência consiste numa variação rápida dos gradientes de codificação de fase num único pulso de excitação, que preenche as várias linhas do espaço  $k$  (Le Bihan et al., 2006) e na adição de dois gradientes de codificação de difusão. O primeiro gradiente de codificação de difusão induz a reorganização das fases dos núcleos segundo a direção deste, que serão posteriormente invertidas aquando da aplicação do pulso de  $180^\circ$ . Após um intervalo de tempo, é aplicado o segundo gradiente de codificação de difusão que provoca o refasamento dos *spins* para a sua posição inicial. No entanto, a difusão molecular leva à relocação de parte da população, sofrendo um desfasamento diferente ao induzido pelo primeiro gradiente, que resulta num desfasamento residual. Este atenua a magnetização da rede por anulação do momento de partículas com direção contrária, permitindo a quantificação da difusão ocorrida.

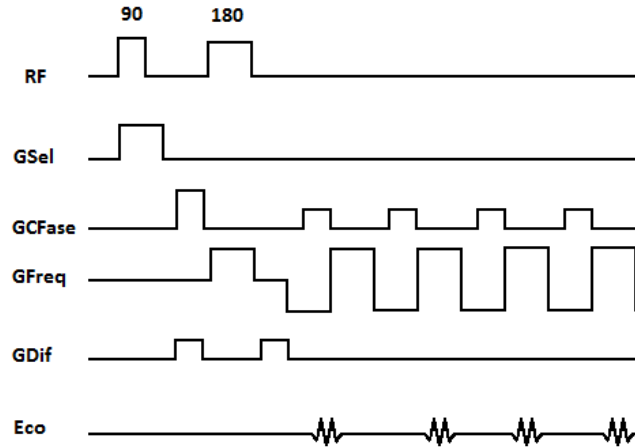


Figura 3.3 – Esquematização de uma sequência SS-DW-EPI. Legenda: RF: pulso de radiofrequência; GSel: gradiente de seleção de corte; GCFase: Gradiente de codificação de fase; GFreq: gradiente de codificação de frequência; GDif: gradiente de codificação de difusão.

A aplicação da sequência resulta num sinal FID ponderado a  $T_2$  sensível à difusão segundo os referenciais de laboratório  $(x,y,z)$  descrito pela equação 3.3 (Le Bihan et al., 2001):

$$S(TE) = S_0 \exp\left(\frac{TE}{T_2}\right) \exp\left(\sum_{i=x,y,z} \sum_{j=x,y,z} -b_{ij} D_{ij}\right) \quad (\text{Equação 3.3})$$

onde  $S_0$  é a intensidade máxima do sinal FID ponderado a  $T_2$ ,  $D_{ij}$  é o coeficiente de difusão em  $\text{mm}^2\text{s}^{-1}$  e  $b_{ij}$ , também conhecido por *b-value*, é o coeficiente de ponderação à difusão segundo a direção  $i,j$  dado em  $\text{s.mm}^{-2}$ . O *b-value* descreve o trabalho realizado pelo gradiente de codificação de difusão numa dada direção, segundo a equação 3.4 (Pipe, 2009):

$$b_{ij} = \int_0^{TE} |k(t)|^2 dt = (\gamma G_{ij} \delta)^2 \left( \Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad (\text{Equação 3.4})$$

onde  $\gamma$  é a razão giromagnética em  $\text{MHzT}^{-1}$ ,  $G_{ij}$  é a amplitude do gradiente numa dada direção  $i, j$  em T,  $\delta$  é o tempo de duração de  $G_{ij}$  em segundos e  $\Delta$  é o tempo entre os dois gradientes  $G_{ij}$  em segundos.

Assumindo que  $\chi$  é um vetor que contém a intensidade do sinal das várias imagens DWI num dado pixel (i,j) (equação 3.5):

$$\chi(i, j) = [I_1(i, j) \ I_2(i, j) \ \dots \ I_{N-1}(i, j) \ I_N(i, j)] \quad (\text{Equação 3.5})$$

e  $B$  é a matriz que contém os vetores normalizados das várias direções de codificação de difusão, em que o número de linhas corresponde ao número de aquisições DWI (equação 3.6):

$$B = \begin{bmatrix} b_{xx}^1 & b_{xy}^1 & b_{xz}^1 & b_{yy}^1 & b_{yz}^1 & b_{zz}^1 \\ b_{xx}^2 & b_{xy}^2 & b_{xz}^2 & b_{yy}^2 & b_{yz}^2 & b_{zz}^2 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ b_{xx}^{N-1} & b_{xy}^{N-1} & b_{xz}^{N-1} & b_{yy}^{N-1} & b_{yz}^{N-1} & b_{zz}^{N-1} \\ b_{xx}^N & b_{xy}^N & b_{xz}^N & b_{yy}^N & b_{yz}^N & b_{zz}^N \end{bmatrix} \quad (\text{Equação 3.6})$$

a estimativa do vetor  $D = [D_{xx} \ D_{xy} \ D_{xz} \ D_{yy} \ D_{yz} \ D_{zz}]^T$  num dado pixel (i,j) resulta da equação 3.7 (Jones, 2013):

$$D(i, j) = (B^T B)^{-1} B^T \chi \quad (\text{Equação 3.7})$$

A equação 3.7 é, então, um sistema de equações de seis incógnitas, com número de equações igual ao número de imagens adquiridas segundo uma direção única. Assim, a condição mínima para que haja uma solução possível e determinada de  $D$  é de 6 direções (Jones, 2013; Le Bihan et al., 2001). No entanto, para fins de minimizar o erro na estimativa de  $D$ , é prática comum aumentar a amostragem de direções de DWI e atenuar a contaminação  $T_2$  com uma imagem de referência  $b_0$  (Jones, 2013; Le Bihan et al., 2001; Mukherjee et al, 2008). Existem vários esquemas de amostragem, tal como mostra a figura 3.4, cujos modelos de estimativa se baseiam na equação 3.7.

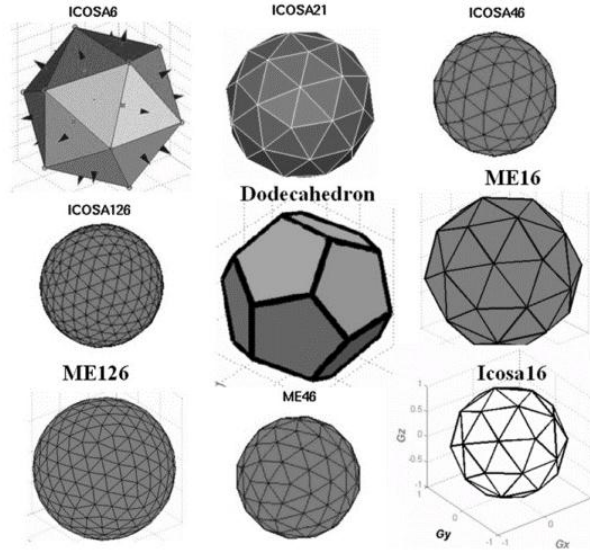


Figura 3.4 – Ilustração exemplificativa de vários esquemas de amostragem de DWI para fins de estimação de DTI. (Hasan et al., 2011)

### 3.1.1 Valores Próprios e Vetores próprios

Sendo  $D$  uma matriz quadrada, é possível descrevê-la através da decomposição de valores e vetores próprios, outro formalismo com aplicação clínica. Os valores próprios são calculados através da resolução da equação 3.8:

$$\det(D - \lambda I) = 0 \quad (\text{Equação 3.8})$$

cada vetor próprio resulta da solução da equação 3.9 para cada valor próprio:

$$\hat{\epsilon}_i = \begin{bmatrix} D_{xx} - \lambda_i & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} - \lambda_i & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} - \lambda_i \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix} = 0, \lambda_i \in \mathbb{N} \quad (\text{Equação 3.9})$$

uma vez que  $D$  é uma matriz 3x3, existem pelo menos três soluções possíveis, o que resulta em três valores e vetores próprios, onde  $\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$  (Le Bihan et al., 2001). Isto faz com que seja possível criar um novo referencial ortogonal que representa a amplitude e direção, respetivamente, da difusão e em que o valor próprio  $\lambda_1$  representa a direção principal de difusão (Hiltunen et al., 2005; Le Bihan et al., 2001; Schweser et al., 2009). A representação visual, presente na figura 3.5, é feita através da construção de uma elipsoide descrita na equação 3.10 (Le Bihan et al., 2001):

$$\frac{\hat{\epsilon}_x^2}{2\lambda_1 T_d} + \frac{\hat{\epsilon}_y^2}{2\lambda_1 T_d} + \frac{\hat{\epsilon}_z^2}{2\lambda_1 T_d} = 1 \quad (\text{Equação 3.10})$$

onde  $\hat{\epsilon}_x$ ,  $\hat{\epsilon}_y$  e  $\hat{\epsilon}_z$  são as componentes segundo a direção x, y e z do vetor próprio do valor próprio  $\lambda_1$  e  $T_d$  é o tempo de aquisição, em segundos.

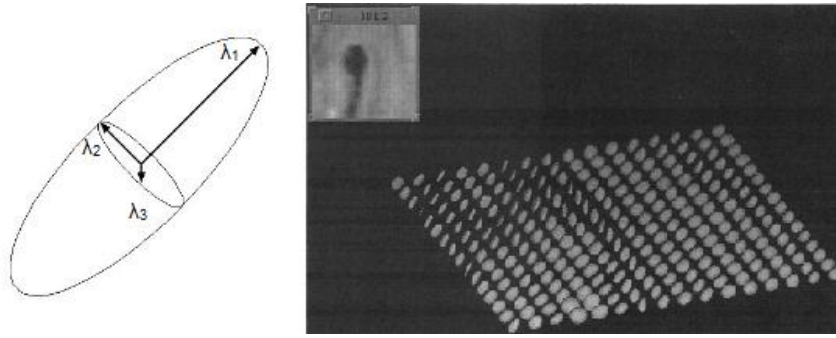


Figura 3.5 – (Esquerda) Representação da elipsoide segundo os valores próprios  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  e  $\lambda_3$ . (Direita) Primeira representação gráfica de difusão utilizando elipsoides. (Basser, Mattiello, & LeBihan, 1994)

Mais, a decomposição em valores e vetores próprios possibilita caracterizar  $D$ . Clinicamente, as quantidades mais utilizadas são o traço  $Tr(D)$  (equação 3.11), a difusibilidade média  $MD$  (equação 3.12), a anisotropia fracional  $FA$  (equação 3.13) e a anisotropia relativa  $RA$  (equação 3.14) (Jones, 2013).

$$Tr(D) = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (\text{Equação 3.11})$$

$$MD = \langle \lambda \rangle = \frac{Tr(D)}{3} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (\text{Equação 3.12})$$

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \lambda \rangle)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}} \quad (\text{Equação 3.13})$$

$$RA = \sqrt{\frac{1}{3} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \lambda \rangle)^2}}{\langle \lambda \rangle}} \quad (\text{Equação 3.14})$$

Existem vários estudos que demonstram que o primeiro valor próprio corresponde à difusão na direção principal da fibra muscular (Heemskerk et al, 2010; Lansdown et al, 2007; Sinha et al., 2006); e que segundo e terceiro valores próprios podem corresponder respetivamente à difusão da água no endomísio e na direção transversal da fibra (Galbán et al, 2004). Além de mais, a possibilidade de quantificar parâmetros microestruturais como  $FA$  e  $MD$ , aliada à tratografia, permite estudar variações de parâmetros da arquitetura muscular, como o ângulo de penação e o comprimento das fibras, causadas quer por motivos fisiológicos (Schwenzer et al., 2009), quer patológicos (Khalil et al., 2010).

### 3.2 Tratografia

Na secção anterior, foi explicado como DTI é estimado e a sua aplicação na caracterização bidimensional dos tecidos fibrosos, como os músculos esqueléticos. No entanto, as fibras definem percursos num espaço tridimensional; assim, uma representação bidimensional das mesmas não é suficiente para uma caracterização total destas.

A tratografia é a única ferramenta disponível que permite a observação não-invasiva, *in vivo* e tridimensional do percurso das fibras (Behrens, Sotiropoulos, & Jbabdi, 2013; Mukherjee et al., 2008).

Existem vários algoritmos que permitem a reconstrução destas, sendo classificados como determinísticos, probabilísticos e globais. No âmbito da tese, o *software* de tratografia recorre a um algoritmo determinístico, denominado *Fiber Assignment by Continuous Tracking* (FACT), que será abordado neste trabalho.

### 3.2.1 Fiber Assignment by Continuous Tracking (FACT)

Uma imagem DTI, quando composta pelos valores e vetores próprios, pode assumir-se como um campo vetorial onde os vetores coincidem com a direção principal de difusão,  $\lambda_1$  (Behrens et al., 2013; Mori & Van Zijl, 2002).

Computacionalmente, o algoritmo requer três parâmetros: a variação máxima de ângulo, o intervalo de valores *FA* e a definição de uma região de interesse (ROI) na imagem, onde os vóxeis contidos nesse ROI serão denominados de sementes. A partir dessas sementes, o algoritmo observa a sua vizinhança e analisa quais os vetores que cumprem a parametrização imposta. Enquanto o algoritmo encontra pontos vizinhos que satisfazem as condições acima descritas, é desenhada uma semirreta que os une e assim sucessivamente (figura 3.6). O algoritmo termina quando o trato percorre todo o volume ou não existe possibilidade de a linha se propagar.

De a forma facilitar a visualização dos tractos, é comum associar cores aos tractos. Para tal, associa-se cada canal *Red*, *Green* and *Blue* (RGB) dependendo da direção a que este se propaga em cada referencial cartesiano *x*, *y* e *z* respetivamente.

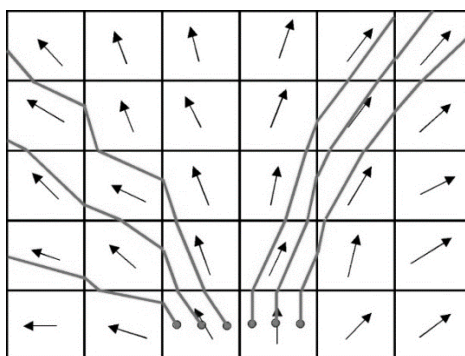


Figura 3.6 – Esquema ilustrativo do algoritmo determinístico FACT. (Fonte: <http://www.ajnr.org/content/29/4/632/F6.large.jpg>, acedido em 6 de Setembro de 2015)

Embora a boa resolução temporal da *SS-DW-EPI* permita resolver o problema dos artefactos de movimento, a variação rápida de gradientes induz um campo magnético parasita, conhecida como correntes de Eddy. Isto causa erros de escrita das linhas do espaço *k* (Andersson, 2013; Le Bihan et al., 2006) das imagens DWI que, consequentemente, levará a erros de estimativa do tensor *D* e a representação indevida da tratografia.



## Distorções Geométricas em MRI

### 4.1 Distorções Geométricas em MRI

Desde muito cedo (Doran *et al.*, 2005) que se reconheceu que MRI não descreve geometricamente os objetos em estudo de uma forma precisa. A codificação espacial de MRI requer variações lineares de campo magnético que, na realidade, não acontecem (Rohde *et al.*, 2004; Wald *et al.*, 2001).

Por exemplo, o fornecimento de corrente às bobinas de gradiente não é instantâneo (McRobbie *et al.*, 2003); de igual modo, quando se inverte a polaridade da corrente nas mesmas, existe uma força eletromotriz que contraria a inversão da corrente (McRobbie *et al.*, 2003). Certas sequências também geram campos magnéticos parasitas (magnetizações extra-MRI) que vão adir aos gradientes de codificação espacial (Andersson, 2013).

Assim, uma distorção é causada por qualquer campo magnético exterior que afeta a linearidade espacial dos gradientes de codificação espacial (figura 4.1). Isto induz erros na amostragem das linhas do espaço  $k_x$  e, conseqüentemente, a reconstrução indevida da imagem.

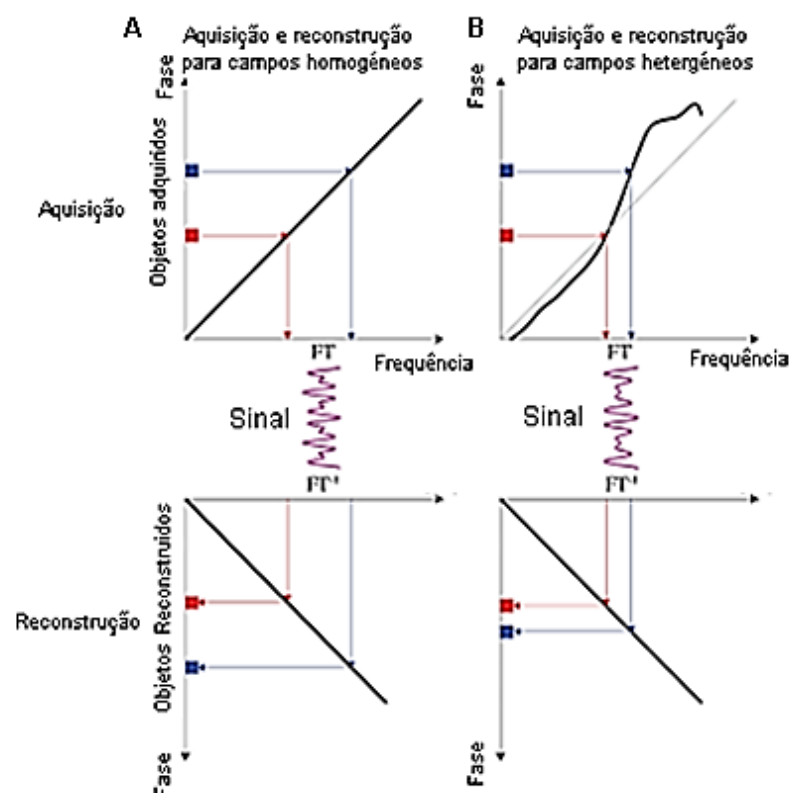


Figura 4.1 – (A) Gradiente ideal de amostragem. O gradiente linear resulta numa relação linear entre a posição e a sua codificação de fase do sinal. (B) Gradiente real de amostragem. Neste caso, as magnetizações extra-MRI vão somar ao gradiente e, portanto, já não existe uma relação linear entre a posição adquirida e a respetiva codificação de fase. Quando reconstruída, a imagem vai aparecer distorcida. Adaptado de (Andersson, 2013)

## 4.2 Distorções comuns a DP e DTI

### 4.2.1 Suscetibilidade Magnética

A suscetibilidade magnética  $\mu$  é uma constante de proporcionalidade adimensional que relaciona a capacidade que um material tem para gerar um campo magnético adicional, quando sujeito a um campo magnético  $H$ , segundo a equação 4.1 (O'Handley, 2000):

$$B = \mu H \quad (\text{Equação 4.1})$$

onde  $B$  é o novo campo magnético em T e  $H$  o campo magnético aplicado em T. Quando um material é diamagnético ( $\mu < 1$ ), o campo  $B$  será menor que  $H$ . Quando  $\mu > 1$ , o material designa-se como paramagnético e aumenta o campo magnético  $H$ .

Assim, em locais com materiais diamagnéticos ou paramagnéticos, como no osso ou nas cavidades sinusais, ocorrem flutuações pontuais de campo magnético outrora homogêneo, afetando a codificação espacial da imagem (Andersson, 2013; Cohen-Adad et al., 2011; Le Bihan et al., 2006; Mori et al., 2002).

### 4.2.2 Artefactos de movimento

O movimento, quer seja do paciente, quer seja fisiológico, vai alocar os diferentes núcleos em posições diferentes no gradiente de codificação de fase. Esta incoerência na fase induz um erro na direção de codificação de fase (figura 4.2).

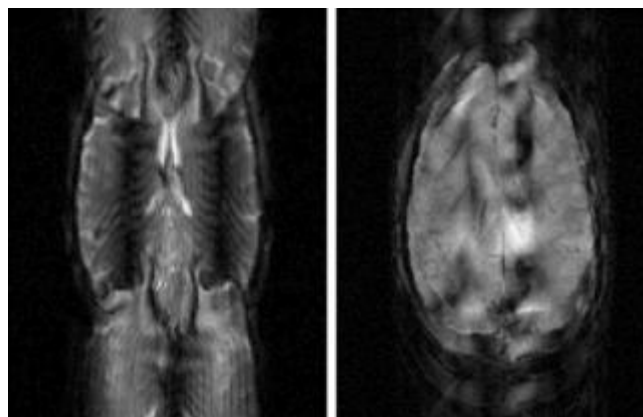


Figura 4.2 – Artefactos de movimento em imagens DWI. (Le Bihan et al., 2006)

### 4.2.3 Campos concomitantes

Enquadrado na tese, observou-se em ambas imagens DP e DTI uma translação entre os volumes superior e inferior (figura 4.3). Isto poderá ser causado por campos magnéticos gerados sobre os campos magnéticos produzidos pelos gradientes de codificação espacial, que acrescem à magnetização inicial. Estes campos gerados são definidos como campos concomitantes e estão presentes num grande número das sequências utilizadas em MRI, como SE e EPI (Baron et al., 2012).



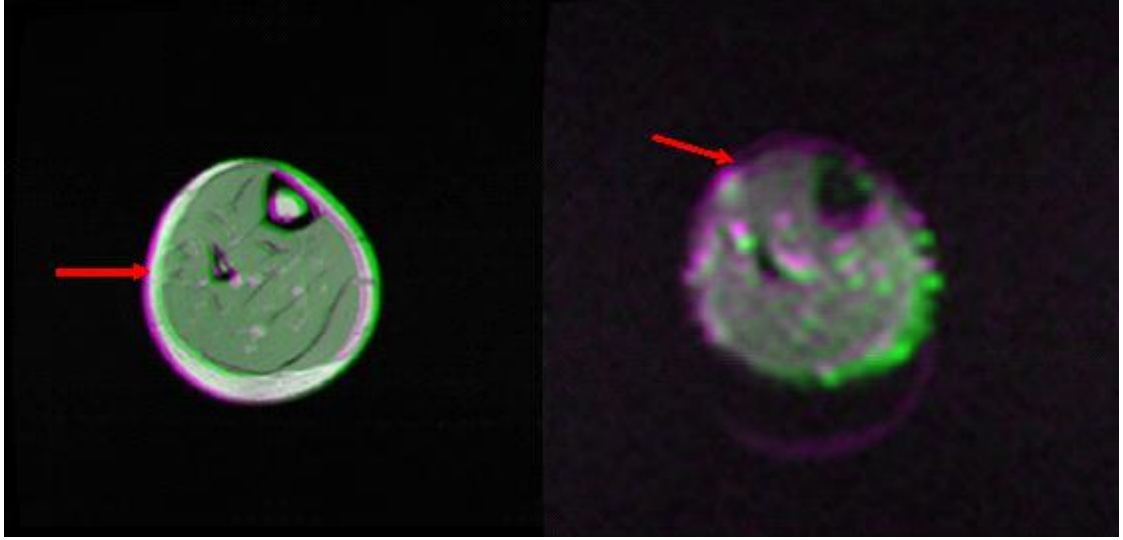


Figura 4.3 – Translação que ocorre durante a aquisição do mesmo corte anatômico em volumes diferentes.

Na ausência de variações de campos e correntes elétricas, um campo magnético segue as seguintes leis de Maxwell:

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{B} = 0 \quad (\text{Equação 4.2})$$

$$\vec{\nabla} \times \vec{B} = \vec{0} \quad (\text{Equação 4.3})$$

onde a amplitude de  $\vec{B}$  será:

$$B = \sqrt{B_x^2 + B_y^2 + B_z^2} \quad (\text{Equação 4.4})$$

A aplicação das equações 4.2, 4.3 e 4.4 resulta na seguinte expansão da série de Taylor (equação 4.5) (Du *et al.*, 2002 *sf* Bernstein *et al.* 1998):

$$B = B_0 + G_x x + G_y y + G_z z + \frac{(G_x^2 + G_y^2)z^2}{2B_0} - \frac{G_y G_z yz}{2B_0} - \frac{G_x G_z xz}{2B_0} + \frac{G_z^2 x^2}{8B_0} + \frac{G_z^2 y^2}{8B_0} + \text{termos de ordem maior} \quad (\text{Equação 4.5})$$

onde  $B_0$  é a amplitude do campo magnético estático em T;  $G_x$ ,  $G_y$  e  $G_z$  são as amplitudes dos gradientes segundo as direções  $x$ ,  $y$  e  $z$  respectivamente em  $\text{Tm}^{-1}$ ; e  $x$ ,  $y$  e  $z$  são as componentes da distância do ponto relativamente ao isocentro nas respectivas direções em metros.

Assumido um corte axial,  $G_x$  irá corresponder ao gradiente de codificação de frequência. O campo magnético presente durante o passo de aquisição de sinal encontra-se na equação 4.6.

$$B_{Gx} = B_0 + G_x x + \frac{G_x^2 z^2}{2B_0} + \text{termos de ordem superior} \quad (\text{Equação 4.6})$$

A esquematização da aquisição dos volumes utilizados durante o estudo encontra-se ilustrada na figura 4.4, onde ocorre a sobreposição de um corte entre os dois volumes. Se a diferença da

distância entre o corte sobreposto e os isocentros dos diferentes volumes for não nula, a equação 4.7 é válida.

$$B_{GxSup} - B_{GxInf} = \frac{G_x^2(z_{Sup}^2 - z_{Inf}^2)}{2B_0} + \text{termos de ordem superior} \quad (\text{Equação 4.7})$$

onde  $z$  é a distância em metros do corte ao isocentro, no plano axial. Isto implica que, caso o corte sobreposto se encontre a distâncias diferentes ao respectivos isocentros, haverá uma diferença nas frequências de Larmor entre volumes diferentes. Na eventualidade de esta diferença ser significativa, para codificações de frequência iguais entre volumes, a alocação do sinal pode sofrer uma translação na direção de codificação da frequência.

Na amostra disponível, calculou-se uma diferença de frequências de Larmor de cortes sobrepostos em volumes diferentes de  $312,4 \pm 0,4\text{Hz}$  e uma translação média de  $2,9 \pm 0,6$  pixéis, que se sobrepõe com o valor teórico calculado de  $3,2 \pm 0,3$  pixéis, assumindo que a translação ocorra por  $100\text{Hz/pixel}$  (Le Bihan et al., 2006).

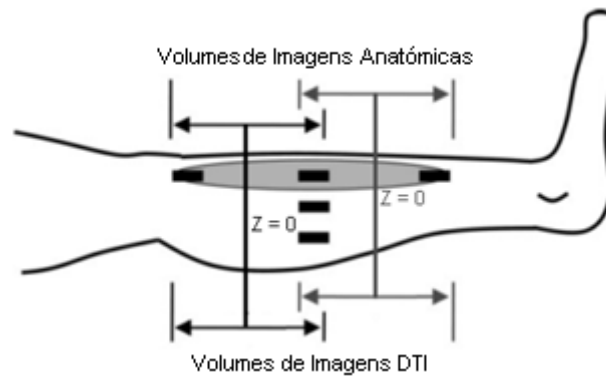


Figura 4.4 – Ilustração exemplificativa do esquema de aquisição das imagens DP + DTI. Adaptado de (Lansdown et al., 2007)

Embora já exista alguns estudos sobre a translação de imagens DTI segundo a direção de codificação de fase (Baron et al., 2012; Meier et al, 2008), a inexistência de literatura sobre translações por campos concomitantes segundo a direção de codificação de frequência entre volumes contíguos, abre a possibilidade de um estudo que relacione as distorções causadas por campos concomitantes entre sessões de aquisição e respectivas estratégias de correção *in situ*.

## 4.3 Distorções em DTI

### 4.3.1 Correntes de Eddy

As correntes de Eddy são correntes elétricas induzidas nas superfícies condutoras quando expostas a variações do campo magnético e são causados pela rápida transição de polaridade dos gradientes. Essa corrente vai, pela lei de *Lenz*, gerar campos magnéticos que vão adir com os campos criados pelos gradientes de codificação espacial, distorcendo a imagem. As distorções por correntes de Eddy podem ser classificadas como de compressão e de corte (figura 4.5). Embora este efeito possa

ser atenuado através da utilização de gaiolas de *Gauss*, certas correntes vão persistir, como é o caso da bobina transcetora (Le Bihan et al., 2006).

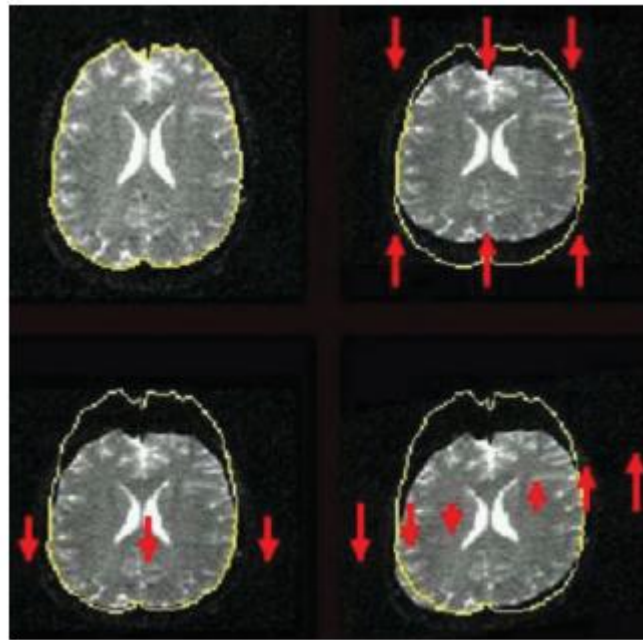


Figura 4.5 – Distorções geométricas numa imagem DWI causadas por correntes de Eddy. Estes podem ser de compressão (canto superior direito e canto inferior esquerdo) e de corte (canto inferior direito). (Le Bihan et al., 2006)

#### 4.3.2 Campos concomitantes

Para além da distorção descrita em 4.2.3, existe outra distorção causada por campos concomitantes e exclusiva à sequência EPI. Segundo a equação 4.5, os campos concomitantes introduzem uma variação parabólica nas diferenças de fase, o que causa a expansão da imagem na direção de codificação de fase (figura 4.6 A). Doravante, os termos cruzados  $G_i G_j$  podem causar uma variação linear nas diferenças de fase, o que corresponde a uma translação na direção do gradiente de codificação de fase (figura 4.6 B) (Baron et al., 2012; Du et al., 2002; Meier et al., 2008).

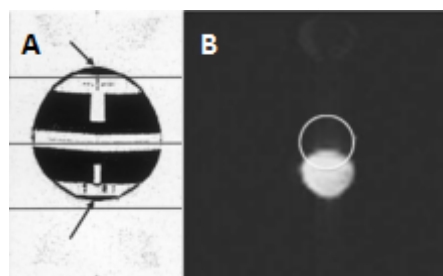


Figura 4.6 – (A) Extensão (B) Translação na direção do gradiente de codificação de fase causados por campos concomitantes. Adaptado de (Baron et al., 2012; Meier et al., 2008)

Estabelecidos bons modelos que prevejam os desvios no preenchimento do espaço  $k$  causados por magnetizações parasitas, é possível fazer correções *in situ* das distorções. Por norma, estas correções não são suficientes e requerem metodologias mais refinadas, como o registo de imagem (Oliveira & Tavares, 2012).

#### 4.4 Registo de Imagem

Define-se registo de imagem, também conhecido por fusão, acoplamento ou deformação de imagem, como “o processo de alinhar duas ou mais imagens” (Oliveira *et al.*, 2012). Este é um processo importante em técnicas de imagem médica, onde a informação está contida em mais do que uma imagem.

Essencialmente, seja a imagem referência  $F: D \subset \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}$  e a imagem a transformar  $M: D \subset \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}$ , pretende-se computar uma transformada  $T$  que verifique a igualdade na equação 4.8:

$$M \circ T = F \quad (\text{Equação 4.8})$$

onde ( $\circ$ ) é o operador da função composta.

Existem duas metodologias segundo qual  $T$  pode ser computado. Caso seja comparada a intensidade de pixéis entre a imagem de referência e a imagem a transformar, define-se como registo por intensidades. Na comparação de informação geométrica obtida, por exemplo, segmentação, a metodologia caracteriza-se como à base de estruturas comuns (Oliveira *et al.*, 2012).

Enquadrado na tese, entre volumes, não existiam diferenças de intensidades significativas e não existem estruturas que permitisse uma segmentação fácil, portanto, será focado o registo de imagem por intensidades; um processo iterativo onde são aplicadas várias iterações de uma classe de transformadas  $T$  sobre  $M$  até atingir a máxima similaridade com  $F$ .

Este processo é regulado por uma métrica de similaridade e um otimizador. A métrica de similaridade retorna um valor escalar que quantifica a similaridade entre as imagens  $M$  e  $F$ . O otimizador determina qual a transformação que maximiza a métrica de similaridade numa dada iteração. A classe de transformada define uma transformação 2D ou 3D que deforme geometricamente  $M$  para que esta se aproxime de  $F$  (figura 4.7). Existem vários algoritmos e metodologias em registo por intensidades; no âmbito da tese, foi utilizado o algoritmo *demons* sugerido em Vercauteren *et al.*, 2009a.

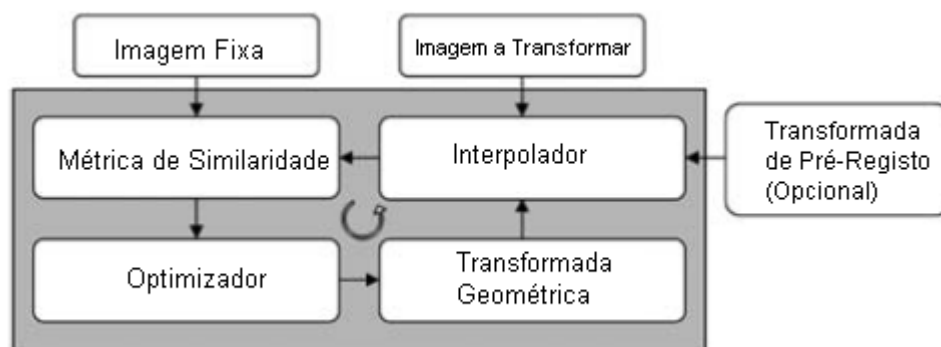


Figura 4.7 – Fluxograma de um algoritmo de registo de imagem por intensidades (Oliveira *et al.*, 2012).

#### 4.4.1 Algoritmo *demons* difeomorfo

A adaptação de conceitos de termodinâmica tem sido amplamente utilizada em processamento de imagem. Por exemplo, a utilização de entropia como métrica de registo (*Wu et al., 2015; Zhao et al., 2014*).

O algoritmo *demons* implementado por *Thirion, 1998* e caracterizado por *Vercauteren et al., 2009b* torna o fenómeno de alocação de pixéis, característico no registo de imagem, como um processo de difusão.

Para tal, estabelece-se uma analogia ao paradoxo de *Gibbs* (*Thirion, 1998*). Assume-se os compartimentos *A* e *B* divididos por uma membrana semipermeável com um gás composto pelas moléculas *a* e *b*, e que essa membrana contém um grupo de atuadores (*demons*) capazes de separar as moléculas (figura 4.8). Para evitar a violação da segunda lei da termodinâmica, Maxwell postulou que embora haja uma redução da entropia ao separar as moléculas, a entropia criada pelos *demons* para reconhecer e alocar as moléculas vai incrementar a entropia total do sistema (*Thirion, 1998*).

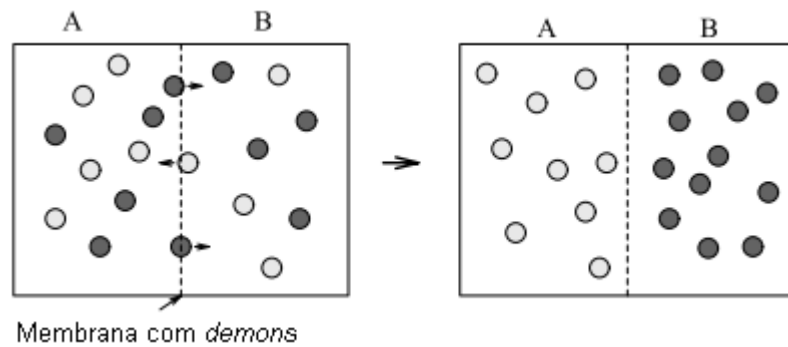


Figura 4.8 – Esquema ilustrativo do paradoxo de *Gibbs*. A atuação de *demons* sobre o sistema possibilita a deslocação de moléculas na direção contrária ao do gradiente de difusão. Adaptado de (*Thirion, 1998*)

Em processamento de imagem, um *demon* tem a seguinte definição: “um *demon* é um atuador situado no ponto *P* na fronteira do objeto *O*. Este age localmente sobre o modelo *M* de forma a o incluir ou excluir de *O*, dependendo da sua caracterização” (*Thirion, 1998*), tal como mostra a figura 4.9.

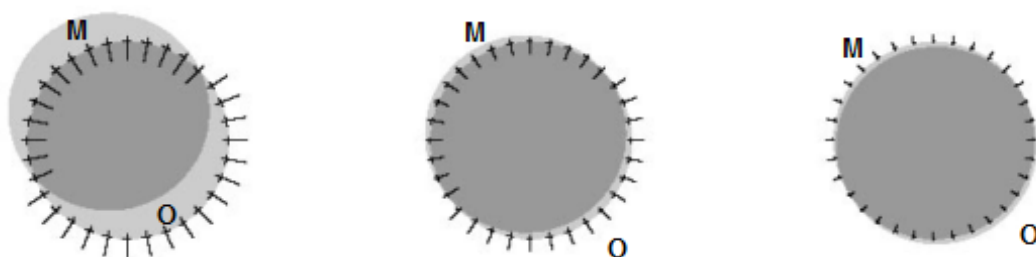


Figura 4.9 – Aplicação da definição de *demons* no caso de registo de imagem. Adaptado de (*Thirion, 1998*)

A implementação desta definição consiste no deslocamento de cada pixel através de um campo de deslocamentos  $s$ , resultante da equação de fluxo ótico, que é utilizado para detetar pequenas deformações em sequências temporais de imagens (*Gong et al., 2015; Horn et al., 1993*). Dadas as imagens  $M$  e  $F$ , o fluxo ótico é dado pela equação 4.10.

$$\vec{s} = \frac{(M - F)\vec{\nabla}F}{(\vec{\nabla}F)^2 + (M - F)^2} \quad (\text{Equação 4.9})$$

Assim, cada iteração do algoritmo *demons* segue a seguinte linha processual:

- (i) Todos os pixéis de  $F$  onde  $\vec{\nabla}F \neq 0$  são selecionados como *demon*  $D$ ;
- (ii)  $T$  é uma deformação que, para cada *demon*  $D$ , é armazenado a deslocação elementar instantânea  $\vec{d}(D)$ , computada através da equação 4.10. Em cada iteração, é aplicado ao campo de deslocações um filtro Gaussiano com um dado  $\sigma$ ;
- (iii)  $m(D')$ , onde  $D' = D + \vec{d}(D)$  é estimado através de interpolação em  $M$ .

O registo visa um alinhamento razoável entre imagens através da minimização de uma função de energia global baseada no erro médio quadrático (SEM):

$$\begin{aligned} E(\vec{s}) &= \frac{1}{\sigma_i^2} EMS(F, M \circ \vec{s}) + \frac{1}{\sigma_T^2} Reg(\vec{s}) = \\ &= \frac{1}{2\sigma_i^2 |\Omega_p|} \sum_{p \in \Omega_p} |F(p) - M(\vec{s}(p))|^2 + \frac{1}{\sigma_T^2} \|\nabla \vec{s}\|^2 \end{aligned} \quad (\text{Equação 4.10})$$

onde  $\Omega_p$  é a região de sobreposição de  $M$  sobre  $F$ ,  $Reg(s)$  é um termo de regularização, tipicamente  $\|\nabla \vec{s}\|^2$ ,  $\sigma_i$  é um fator de ponderação de ruído e  $\sigma_T$  o fator de ponderação de regularização (Vercauteren et al., 2009b). O algoritmo dá-se como terminado quando se atinge uma dada razão entre a energia global na iteração  $n$  e a energia global inicial ou se atinge o número de iterações definida.

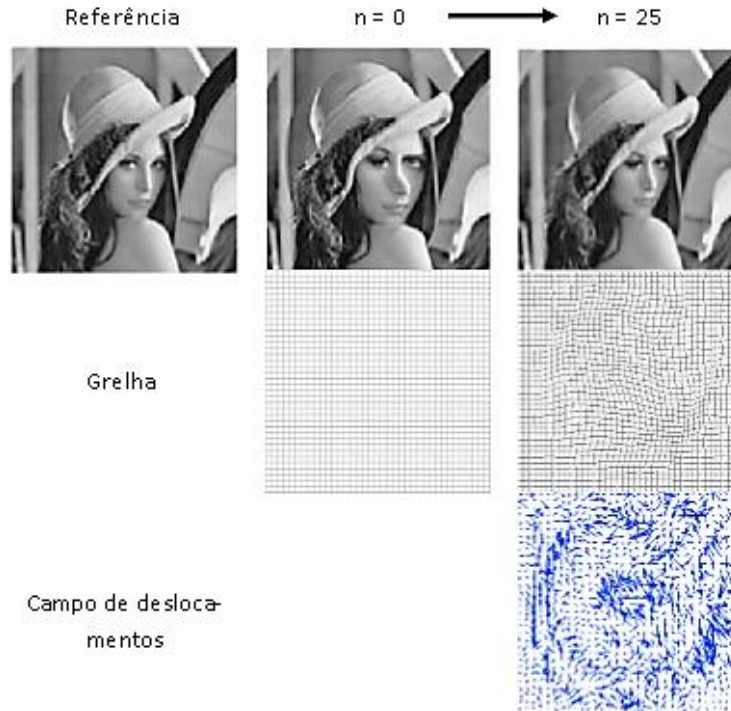


Figura 4.10 – Exemplo da aplicação do algoritmo *demons* sobre uma imagem com uma deformação simulada ( $n = 0$ ) e respetivo campo de deslocamentos após 25 iterações ( $n=25$ ).

Uma das limitações deste algoritmo é o fato de a sua inicialização ser impossibilitada caso não exista uma sobreposição de pixels de intensidades iguais (figura 4.11) (Thirion, 1998; Vercauteren et al., 2009b).

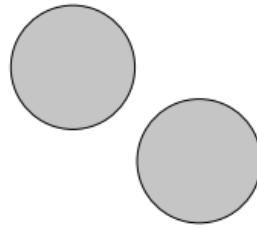


Figura 4.11 – Exemplo ilustrativo de um problema de inicialização do algoritmo *demons*. A não sobreposição das estruturas com a mesma intensidade infere que não existe uma interface, impossibilitando a definição de um *demon*. Adaptado de (Thirion, 1998)





### 5.1 Recrutamento

Foram disponibilizadas pelo Laboratório de Biomecânica e Morfologia Funcional imagens da perna de cinco voluntários adultos portadores de nenhuma patologia que pudesse desviar as imagens da norma. As imagens foram adquiridas em duas instâncias diferentes: antes e depois da realização de exercício físico intenso, onde foi pedido aos voluntários que saltassem até à exaustão. Assim, existem na totalidade dez aquisições de imagens da perna.

### 5.2 Aquisição de imagens

A aquisição de imagens foi realizada com o auxílio do aparelho de MRI *Signa HDxt 1.5T* da *GE Healthcare* na clínica de Ressonância Magnética de Caselas. O protocolo consistiu na aquisição, segundo o plano axial, de dois volumes: o superior, do joelho até a metade da perna; e inferior, de metade da perna até ao tornozelo. Entre os dois volumes, o último corte do volume superior coincide espacialmente com o primeiro corte do volume inferior (figura 5.1).

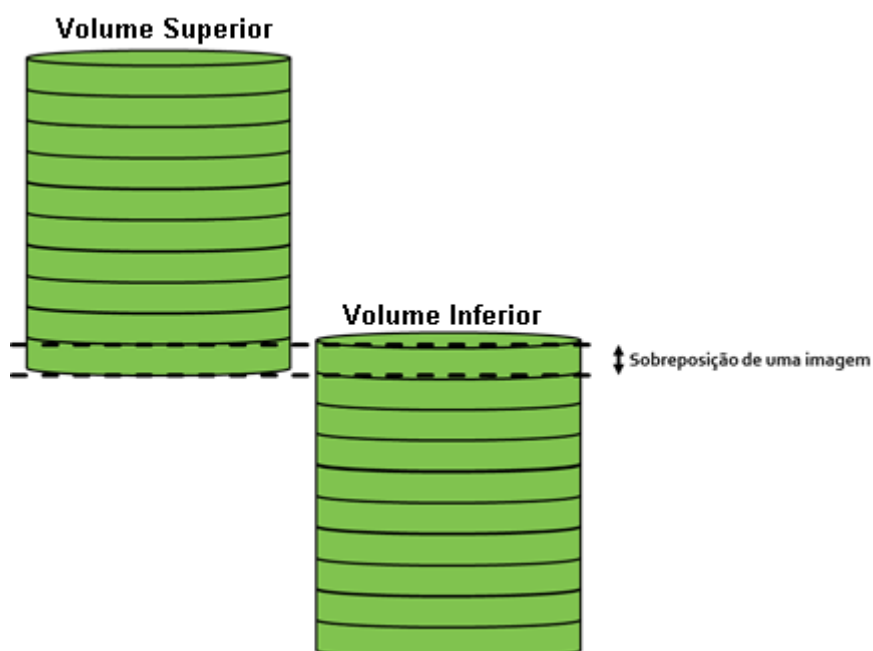


Figura 5.1 – Ilustração exemplificativa do esquema de aquisição de imagens, com a localização de sobreposição das imagens entre pacotes.

As imagens foram adquiridas através da execução de duas sequências de MRI com o fim de obter dois conjuntos: anatómicas (ponderadas a DP) e funcionais (ponderadas a DWI). O primeiro conjunto foi adquirido utilizando a sequência *Spin Echo*, com os seguintes parâmetros:  $TR = 4.140\text{ms}$ ,  $TE = 7,624\text{ms}$ , *field of view* (FOV) =  $250,88\text{mm} \times 250,88\text{mm} \times 210,60\text{mm}$ , espessura de corte =  $3,9\text{mm}$  e matriz de aquisição  $256 \times 256 \times 54$  com um tempo de aquisição total de 3:40 minutos.

As imagens de difusão foram adquiridas através da sequência DW-SS-EPI segundo 12 direções não colineares com *b-value*  $b=400\text{s.mm}^{-2}$  e uma sem ponderação à difusão ( $b=0\text{ s.mm}^{-2}$ ) de parâmetros de aquisição  $TR = 10.000\text{ms}$ ,  $TE = 76,1\text{ms}$ ,  $FOV = 250,88\text{mm} \times 250,88 \times 210,66\text{mm}$ , espessura de corte =  $3,9\text{mm}$  com espaçamento entre estas de  $3,9\text{mm}$  e matriz de aquisição de  $256 \times 256 \times 54$  com um tempo total de aquisição de 3:42 minutos.

A soma dos tempos de aquisição dos pacotes e das imagens estruturais e de difusão perfaz um total de 14:43 minutos.

Após a aquisição, os dados foram transferidos para instalações independentes de processamento com recurso a vários *softwares* que serão enunciados ao longo deste capítulo.

### 5.3 Pré-Processamento

Nesta secção, as imagens DP e DWI tomaram passos diferentes de processamento. Para uma leitura mais facilitada, serão divididas nas suas respetivas subsecções.

#### 5.3.1 Imagens DP

Durante este passo, os ficheiros foram convertidos do formato *DICOM* para *NiftI* utilizando o *software* *MRIConvert* (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/dcm2nii.html>, acedido em Setembro de 2015).

#### 5.3.2 Imagens DWI

Inicialmente, os ficheiros foram convertidos do formato *DICOM* para *NiftI* utilizando *MRIConvert*. Depois, as correntes de Eddy foram corrigidas através da função *eddy* do *FSL* (Jenkinson et al. 2012). Finalmente, os tensores de difusão e respetivos parâmetros (*FA*, *MD*, valores e vetores próprios) foram estimados através do *FSL* (Jenkinson et al. 2012) com recurso à função *dtifit*. O resultado são vários ficheiros que contêm a informação do tensor de difusão e respetivos valores *FA* e *MD*. O fluxograma de estimação de DTI encontra-se na figura A.1 do anexo A.

### 5.4 Processamento

A manipulação dos ficheiros *NiftI* foi realizada com a biblioteca *Tools for NiftI and ANALYZE image* (disponível em: <http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/8797-tools-for-nifti-and-analyze-image>, acedido em Setembro de 2015).

Foi assumido que as distorções ocorrem apenas no plano axial e implementado um *script* com o auxílio do *Matlab 2014b* (*The Mathworks Inc., Natick, Massachusetts, USA*) que aproveita o esquema de aquisição descrito na secção 5.2. A última imagem do volume superior é utilizado como a referência *F* e a primeira imagem do volume inferior é utilizado como a imagem a transformar *M*. A comparação destas imagens resulta numa transformada, que é aplicada no volume inferior. Depois, é-lhe corrigida a atenuação de sinal devido às heterogeneidades de campo (figura 5.2). Finalmente, a imagem *M* é retirada do volume inferior e este é unido ao volume superior, resultando num único ficheiro *NiftI*. A sua organização processual encontra-se na figura 5.3.

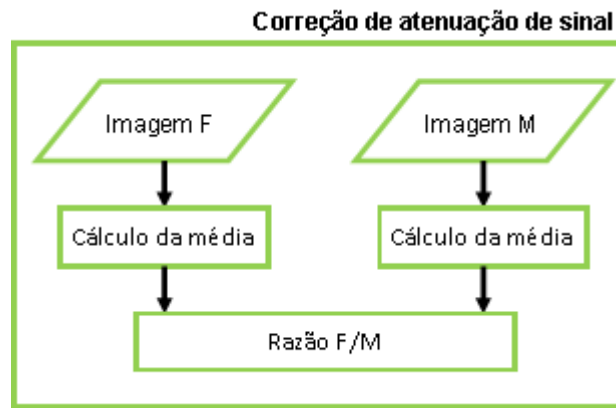


Figura 5.2 – Fluxograma do processo de correção de atenuação de sinal.

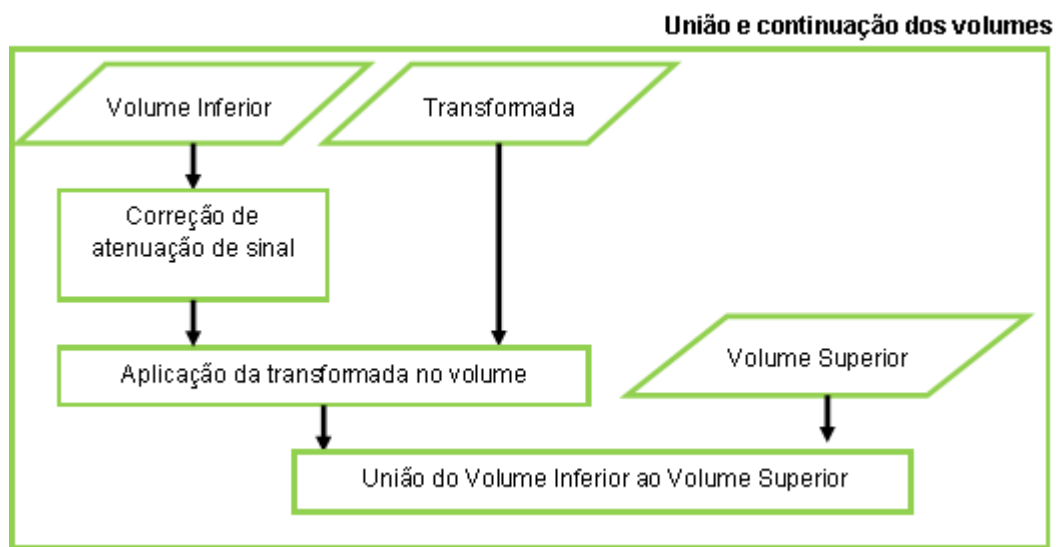


Figura 5.3 – Fluxograma do algoritmo de união e continuação de volumes.

A computação da transformada das imagens DP e DTI seguiram metodologias diferentes e serão divididas nas respectivas subsecções para fins de clarificação.

#### 5.4.1 Registo de imagens DP

Nas imagens DP, a transformada foi computada (figura 5.4) recorrendo à biblioteca de registo de imagem *imregister* incluída no *Matlab* 2014b com a configuração descrita na tabela 5.1.

Tabela 5.1 – Parametrização utilizada para o registo monomodal na função *imregister* do *Matlab* 2014b

<b>Optimizador</b>	<i>Regular Step Gradient Descent</i>	GradientMagnitudeTolerance = $1,00 \times 10^{-4}$ MinimumStepLength = $1,00 \times 10^{-5}$ MaximumStepLength = $6,25 \times 10^{-2}$ MaximumIterations = <b>200</b> RelaxationFactor = $5.00 \times 10^{-2}$
<b>Métrica</b>	<i>MeanSquares</i>	

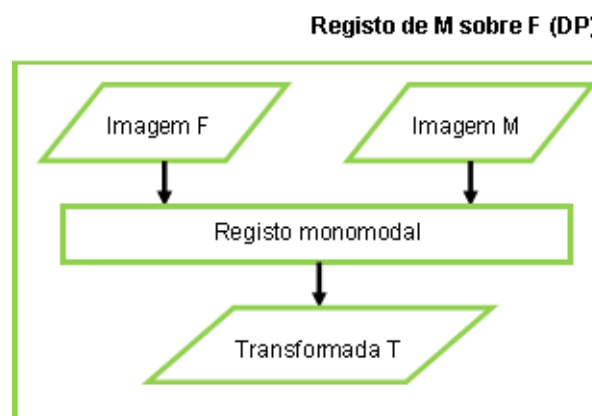


Figura 5.4 – Fluxograma da computação da transformada para registo de volumes DP.

#### 5.4.2 Registo de imagens DTI

O registo em imagens DTI requer uma abordagem diferente do registo de imagens escalares como tomografia computadorizada ou raios-X; já que cada pixel de uma imagem DTI é uma matrix  $N \times N$  em vez de um valor escalar (Alexander et al., 2001). Nesta tese, foi adaptado o registo *demons* utilizado em Y. Wang et al., 2011, onde se utilizou os mapas *FA* como critério de comparação. Também se procedeu ao registo *demons* recorrendo às imagens *MD*; para comparar a eficiência do algoritmo entre os dois critérios.

Antes de aplicar o algoritmo *demons*, procedeu-se a um passo de pré-registo para remoção do ruído fora das estruturas anatómicas e otimização do resultado de registo. Este passo consiste na aplicação de uma máscara sobre as imagens critério a serem utilizadas e, posteriormente, no registo monomodal das respetivas imagens recorrendo à função *imregister* do *Matlab 2014b* com a parametrização descrita na tabela 5.1. A organização processual do pré-registo e computação da máscara encontram-se respetivamente nas figuras 5.5 e 5.6.

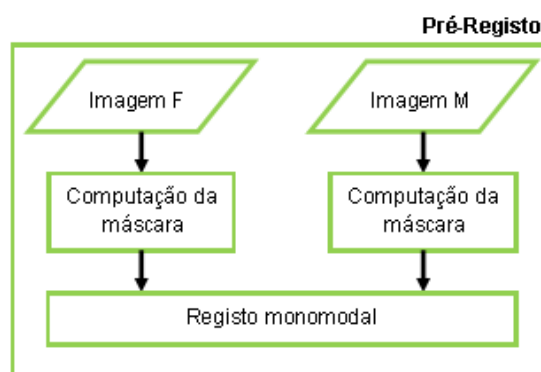


Figura 5.5 - Fluxograma de pré-registo.

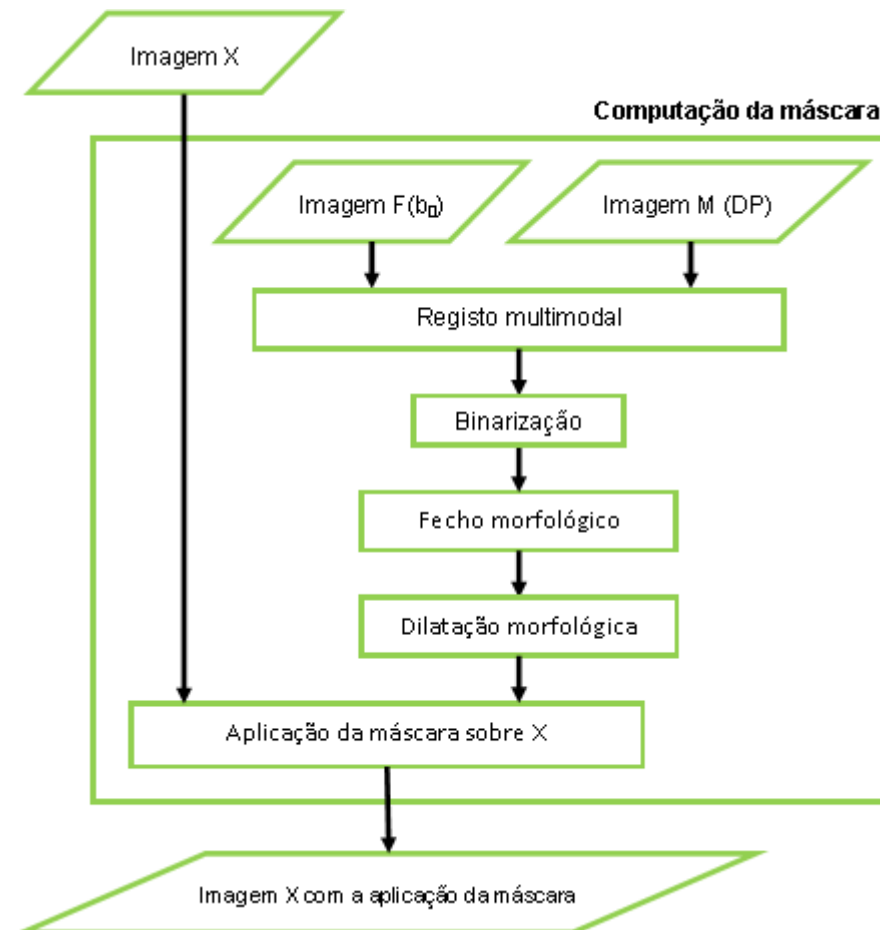


Figura 5.6 - Fluxograma de computação da máscara, para fins de remoção de ruído fora das estruturas anatómicas.

A dedução da máscara consiste no registo multimodal das imagens DP e  $b_0$  através da função *imregister* do *Matlab 2014b* com a parametrização descrita na tabela 5.2. A imagem DP, registada, segue uma binarização segundo o método de Otsu e é morfolologicamente fechada com um disco de oito pixéis e posteriormente dilatada morfolologicamente com o mesmo disco.

Após o passo de pré-registo, é computado o campo de deslocamentos segundo o algoritmo *demons* (figura 5.7), e aplicado sobre os vários elementos DTI.

Tabela 5.2 - Parametrização utilizada para o registo multimodal na função *imregister* do *Matlab 2014b*

<b>Optimizador</b>	<i>OnePlusOneEvolutionary</i>	GrowthFactor = 1,05 Epsilon = $1,50 \times 10^{-6}$ InitialRadius = $6,25 \times 10^{-3}$ MaximumIterations = 500 RelaxationFactor = $5,00 \times 10^{-2}$
<b>Métrica</b>	<i>MattesMutualInformation</i>	NumberOfSpatialSamples = 500 NumberOfHistogramBins = 50 UseAllPixels = 1

Transformada	Afim	-
--------------	------	---

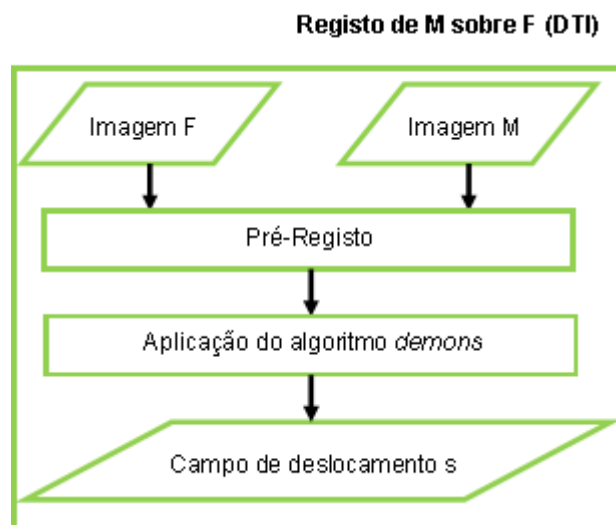


Figura 5.7 – Fluxograma da computação da transformada para registo de volumes DTI.

#### 5.4.3 Co-registo de DP sobre DTI

Para a visualização de resultados na tratografia, é necessário co-registar as imagens DP sobre as imagens DTI. Para tal, cada corte DP foi registado sobre o respetivo corte  $b_0$  com o auxílio da função *imregister* com a parametrização da tabela 5.2.

### 5.5 Pós-Processamento

Formados os novos ficheiros *NiftI* que contêm os volumes inferior e superior de DP e DTI (corrigidos e unidos segundo os critérios *FA* e *MD*), procedeu-se à realização da tratografia através da função *dti\_tracker* disponível na biblioteca do software *TrackVis* (*The General Hospital Corporation, Boston, Massachusetts, USA*) definindo as imagens DP como máscara.

O resultado foi um ficheiro *.trk* para cada critério utilizado.

### 5.6 Validação de Resultados

Para avaliação de registo DP e DTI e respetivo co-registo foram utilizadas métricas de similaridade comuns em registo de imagem médica. Como controlo, foram utilizadas as imagens *F* e *M* antes da aplicação de qualquer processamento. Os resultados foram divididos em dois instantes: pré e pós a realização de exercício físico. Dada a amostra reduzida em cada instância ( $n = 5$ ), não se justifica aplicar testes estatísticos, já que estes ou vão falhar ou não terão relevância.

Para cada passo, recorreu-se a métricas diferentes já utilizadas em registo de imagem médica para avaliação quantitativa do registo. Procedeu-se também à confirmação de tais resultados através da observação direta das imagens, com especial foco na ocorrência de descontinuidades na transição do volume superior para o inferior.

As diferentes métricas utilizadas encontram-se divididas em subsecções para fins de clarificação.

### 5.6.1 Validação quantitativa do registo DP

A quantificação do sucesso de registo dos volumes DP foi realizada através da correlação cruzada normalizada (NCC) exposta na equação 5.1 entre as imagens  $F$  e  $M$  (Ulysses & Conci, 2010):

$$NCC(F, M) = \frac{\sum_{i \in \mathbb{N}} \sum_{j \in \mathbb{N}} (F(i, j) - \bar{F})(M(i, j) - \bar{F})}{\sqrt{\sum_{i \in \mathbb{N}} \sum_{j \in \mathbb{N}} ((F(i, j) - \bar{F})^2)((M(i, j) - \bar{F})^2)}} \quad (\text{Equação 5.1})$$

onde o valor unitário corresponde a uma sobreposição perfeita entre os pixels das imagens de referência e da imagem transformada.

### 5.6.2 Validação quantitativa do co-registo

Dado que foi utilizada a métrica de *Eubank, 2001* no passo de co-registo, para evitar redundância, recorreu-se ao índice de similaridade estrutural (SSIM) descrito na equação 5.2 (Wang et al., 2004):

$$SSIM(F, M) = \frac{(2\mu_F\mu_M + C_1)(2\sigma_{FM} + C_2)}{(\mu_F^2 + \mu_M^2 + C_1)(\sigma_F^2 + \sigma_M^2 + C_2)} \quad (\text{Equação 5.2})$$

onde  $\mu$  são as médias locais das imagens  $F$  ou  $M$ ,  $\sigma$  a sua variância e  $C_i$  são constantes de regularização.

### 5.6.3 Validação quantitativa do registo DTI

Um dos problemas na validação de resultados em imagens DTI é a inexistência de um *gold standard* (Le Bihan et al., 2006; Mori & Van Zijl, 2002). Este problema é agravado com a inexistência, até ao momento, de literatura sobre registo de imagens DTI da perna.

A estimativa do tensor de difusão pelo FSL assume que os elementos não-diagonais do tensor são simétricos. Assim, foi realizada a média da NCC dos elementos de DTI, sendo a sua incerteza associada ao desvio médio padrão.

A avaliação qualitativa das imagens DTI foi realizada com o auxílio dos resultados de tratografia estimados pelo *TrackVis*. Para evitar parcialidade nos resultados, realizou-se a tratografia nos volumes superior e inferior separadamente, já que a sua união implicaria o processamento destes com a biblioteca de manipulação de ficheiros *NIFTI* utilizada na elaboração da tese.





## Resultados e Discussão

Neste capítulo são apresentados os resultados obtidos e o tratamento destes, de acordo com o capítulo anterior.

Inicialmente foi realizada a avaliação da similaridade no registo das imagens DP, DTI e no co-registo entre elas. A avaliação qualitativa visual é realizada com o auxílio do *TrackVis* para complementar a informação obtida.

No suporte digital encontram-se todas as imagens utilizadas para a avaliação qualitativa, sendo algumas utilizadas neste documento para fins exemplificativos.

### 6.1 Registo das imagens DP

Após a aplicação do registo segundo o fluxograma da figura 5.4, foi calculado a NCC das imagens de controlo e da imagem registada em ambas as instâncias de pré-exercício e pós-exercício, estando presentes nas figuras 6.1 e 6.2.

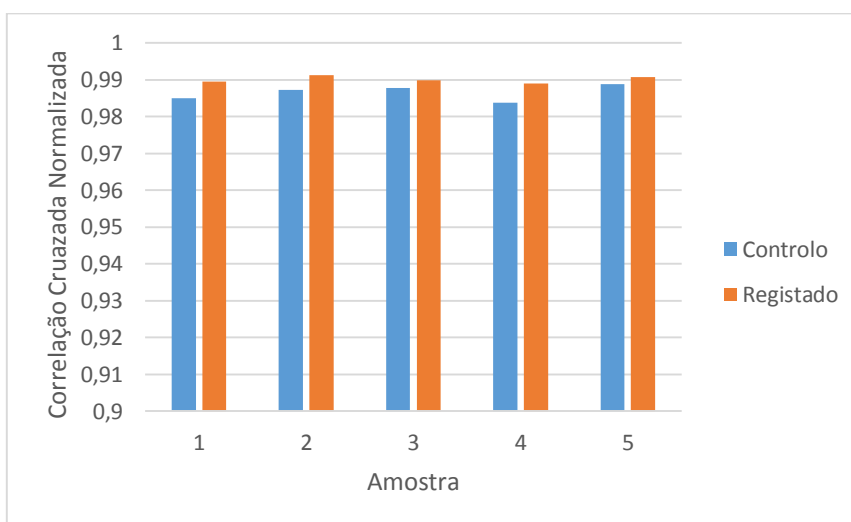


Figura 6.1 – Valores de correlação cruzada normalizada no registo de imagens DP, no instante “pré-exercício”.

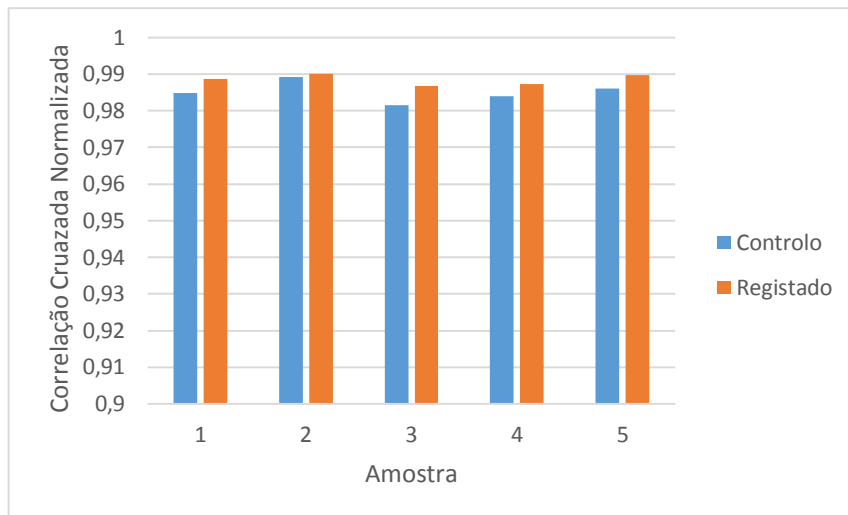


Figura 6.2 - Valores de correlação cruzada normalizada no registo de imagens DP, no instante “pós-exercício”.

Em todos os casos observa-se um aumento dos valores de correlação cruzada e, aliado com as avaliações qualitativas (figura 6.3), é possível assumir que o registo de imagens DP é bem-sucedido e extensível a casos futuros. Um dos motivos pelo qual o registo não é perfeito (valor unitário do NCC) pode advir da atenuação de sinal causada pela incoerência de fase induzida por heterogeneidades do campo magnético estático.

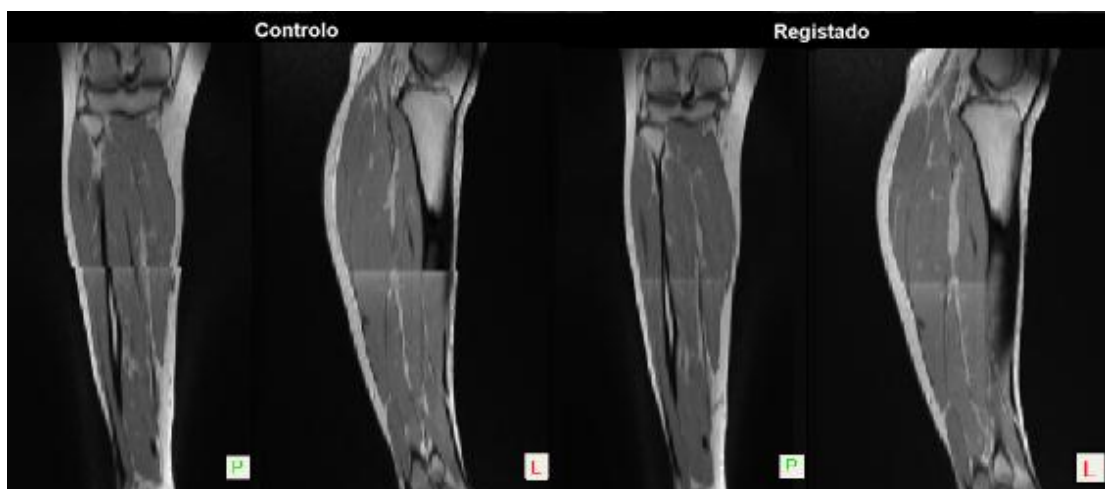


Figura 6.3 – Exemplo dos volumes DP antes e depois do registo segundo o plano sagital e coronal na amostra 1 após a realização de exercício físico.

## 6.2 Co-registo de imagens DP sobre imagens DTI

Nesta secção, foi calculado o SSIM das imagens de controlo e da imagem registada, antes e depois da realização de exercício, disponíveis nas figuras 6.4 e 6.5.

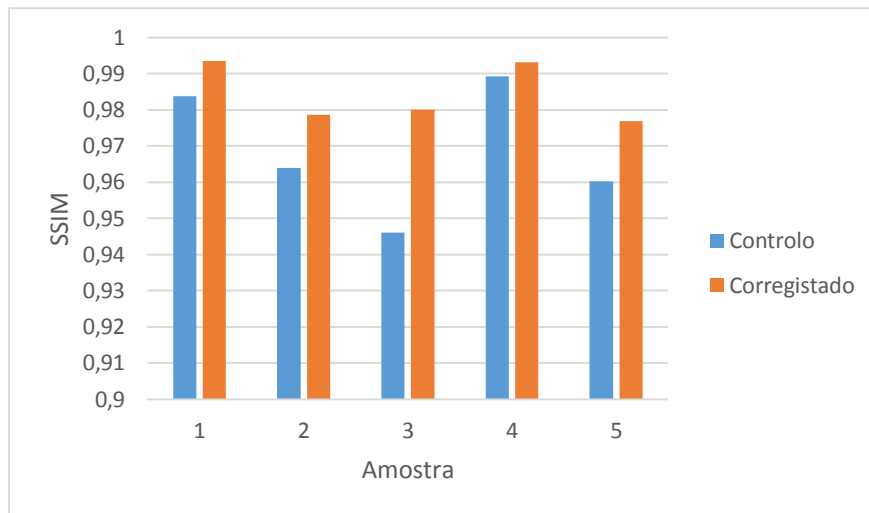


Figura 6.4 – Valores de SSIM no co-registo das imagens DP sobre as imagens DTI no instante “pré-exercício”.

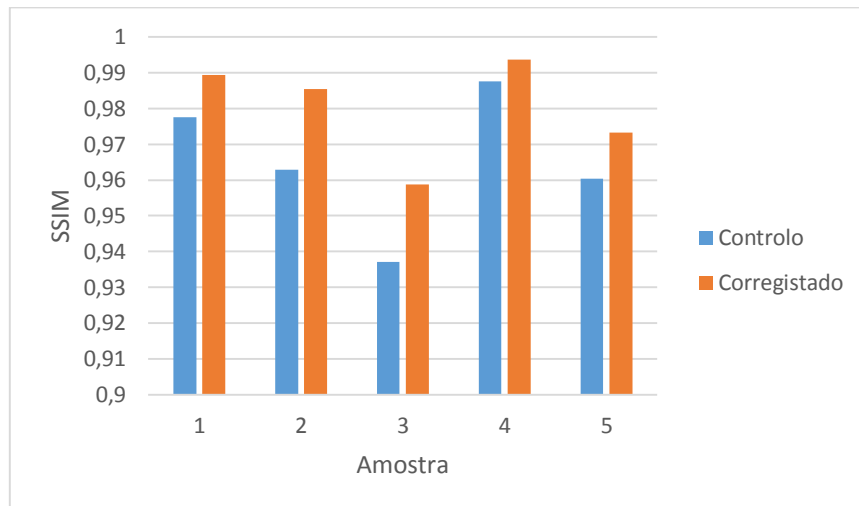


Figura 6.5 - Valores de SSIM no co-registo das imagens DP sobre as imagens DTI no instante “pós-exercício”.

Novamente, observa-se um aumento de similaridade em todas as amostras após a realização do co-registo de DP sobre DTI, sendo possivelmente extensível a casos futuros. No entanto, na validação qualitativa observa-se uma rotação de 180° no plano axial dos volumes DP e DTI e uma inversão segundo o plano coronal dos volumes DTI (figura 6.6). Isto deve-se às ordens de leitura dos ficheiros DP e DTI não terem sido preservadas no momento de escrita pela biblioteca de manipulação de ficheiros *NiftI* utilizada. Não existindo informação disponível, o *TrackVis* vai utilizar a ordem de leitura por defeito, que poderá ser diferente à dos ficheiros originais. Este problema pode ser resolvido com a utilização de uma biblioteca de manipulação de ficheiros *NiftI* mais robusta.

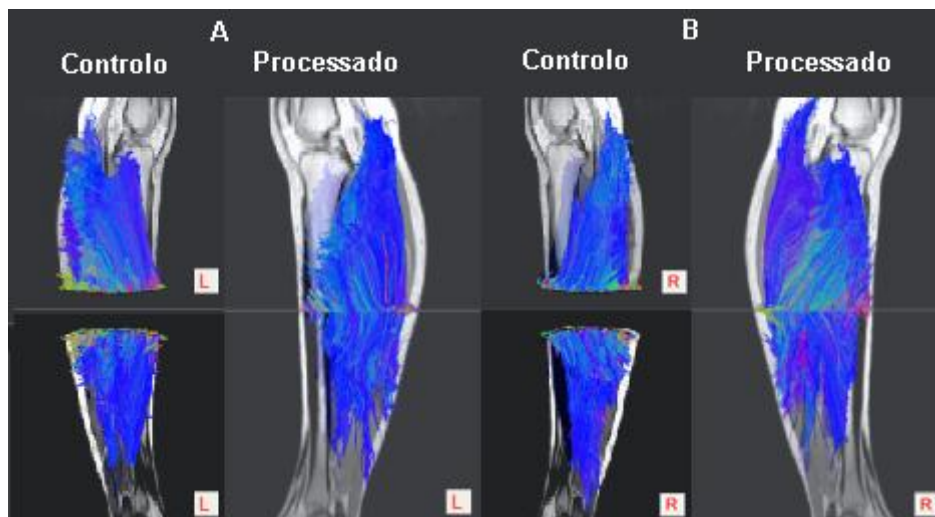


Figura 6.6 – Exemplos da rotação de  $180^\circ$  no plano axial e inversão segundo o plano sagital esquerdo (A) e segundo o plano sagital direito (B) de volumes DP e DTI na amostra 3 utilizando *MD*.

Também se observa uma sobreposição anatomicamente incorreta de fibras musculares sobre tecido adiposo (figura 6.7). Embora isto possa acontecer devido à inversão descrita acima, também pode ocorrer devido a um co-registo errôso. A imagem DP, sem a supressão do tecido adiposo, terá uma influência negativa no resultado do co-registo. Esta problemática pode ser colmatada numa versão futura do algoritmo realizando a computação da transformada de co-registo com imagens DP suprimidas de tecido adiposo, através de binarização.

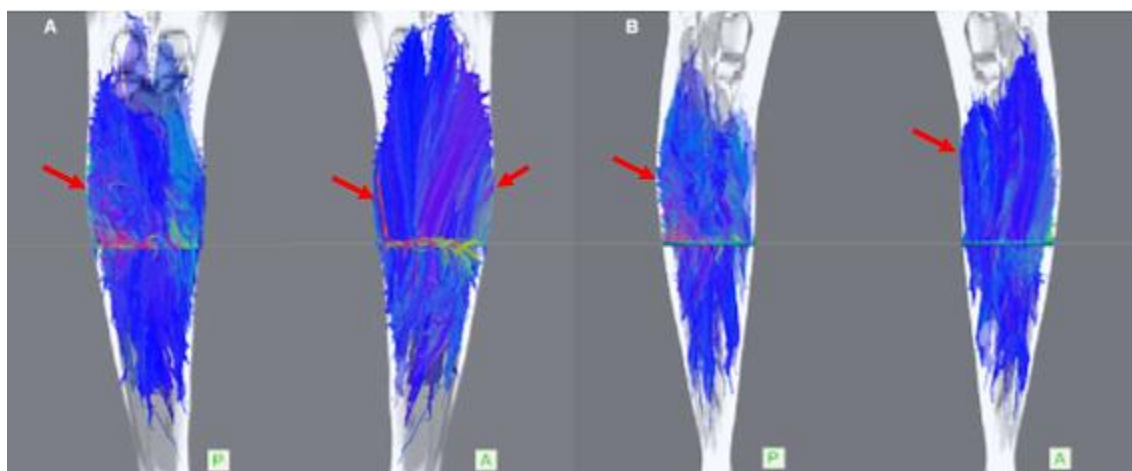


Figura 6.7 – Exemplos de sobreposição de tratos correspondentes a fibras musculares sobre tecido adiposo; presentes nas vistas posterior e anterior da amostra 3 utilizando *MD* como critério de comparação após a realização de exercício físico (A) e na amostra 5 utilizando *FA* como critério de comparação antes da realização de exercício físico (B).

### 6.3 Registo de imagem DTI

Após a aplicação do algoritmo *demons* para o registo de imagens DTI utilizando as imagens *FA* ou *MD* como critérios de comparação, procedeu-se ao cálculo da média da NCC dos seis elementos do tensor de difusão, antes e depois da realização de exercício físico (figuras 6.8 e 6.9). Segundo a tabela 6.1, em ambas instâncias, os intervalos de NCC dos volumes processados contêm os intervalos de NCC do grupo de controlo, o que implica que a aplicação do algoritmo *demons* não é suficiente para

continuação de volumes. Também, é possível assumir que a utilização dos critérios de comparação *FA* e *MD* seja indiferente no sucesso da aplicação. No entanto, os desvios padrão calculados não mostram com confiança suficiente que isto seja verdade.

Tabela 6.1 – Média das correlações cruzadas normalizadas médias das imagens DTI de controlo e das imagens processadas utilizando *FA* ou *MD* como critérios de comparação.

Instância	CCN Controlo	CCN <i>FA</i>	CCN <i>MD</i>
<b>Pré-Exercício</b>	0,59 ± 0,03	0,58 ± 0,04	0,61 ± 0,02
<b>Pós-Exercício</b>	0,59 ± 0,06	0,60 ± 0,06	0,61 ± 0,06

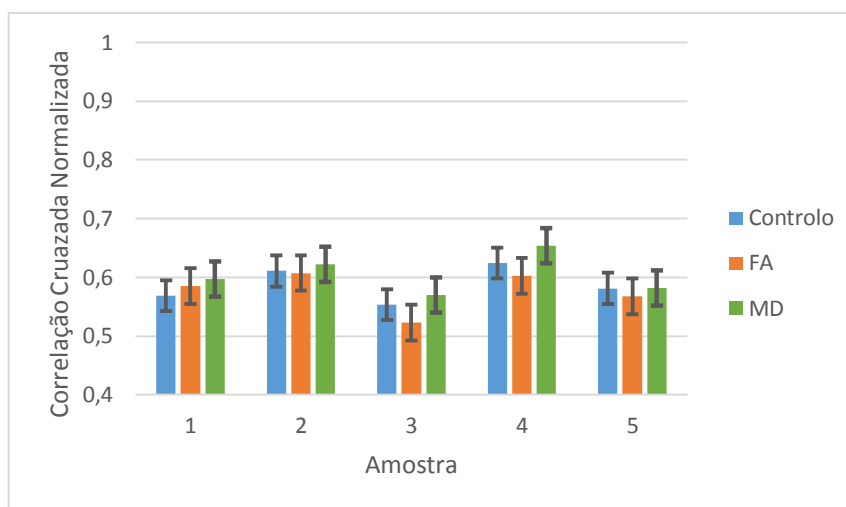


Figura 6.8 – Valores de correlação cruzada normalizada resultante da média dos elementos de DTI no instante pré-exercício. A incerteza associada às barras corresponde ao desvio padrão

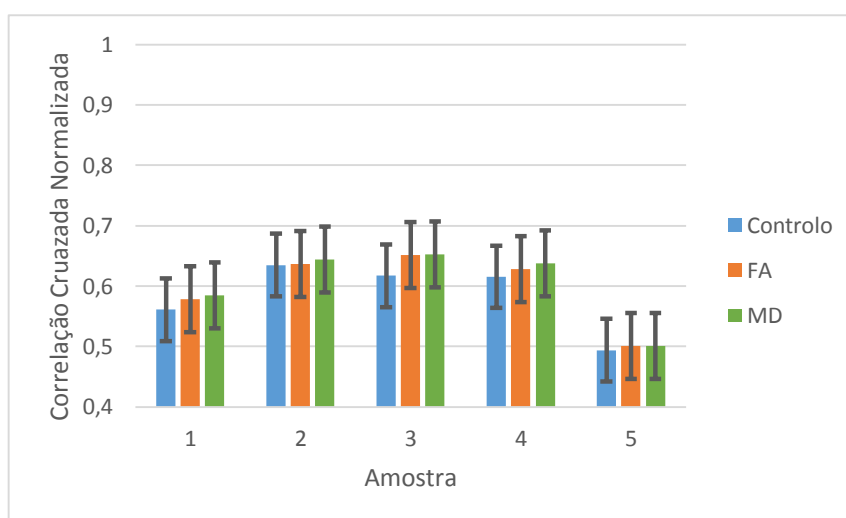


Figura 6.9 – Valores de correlação cruzada normalizada resultante da média dos elementos de DTI no instante pré-exercício. A incerteza associada às barras corresponde ao desvio padrão

Embora a métrica utilizada sugira que a aplicação do algoritmo *demons* não seja suficiente para continuação de volumes, através da observação direta das imagens que já existem tractos na área interior da perna (figura 6.10) e confirma-se que a utilização de *FA* e *MD* como critérios de comparação

resulta em resultados semelhantes. Isto leva crer que a utilização da NCC não seja a mais indicada para a quantificação da eficácia no registo e continuação de volumes DTI.

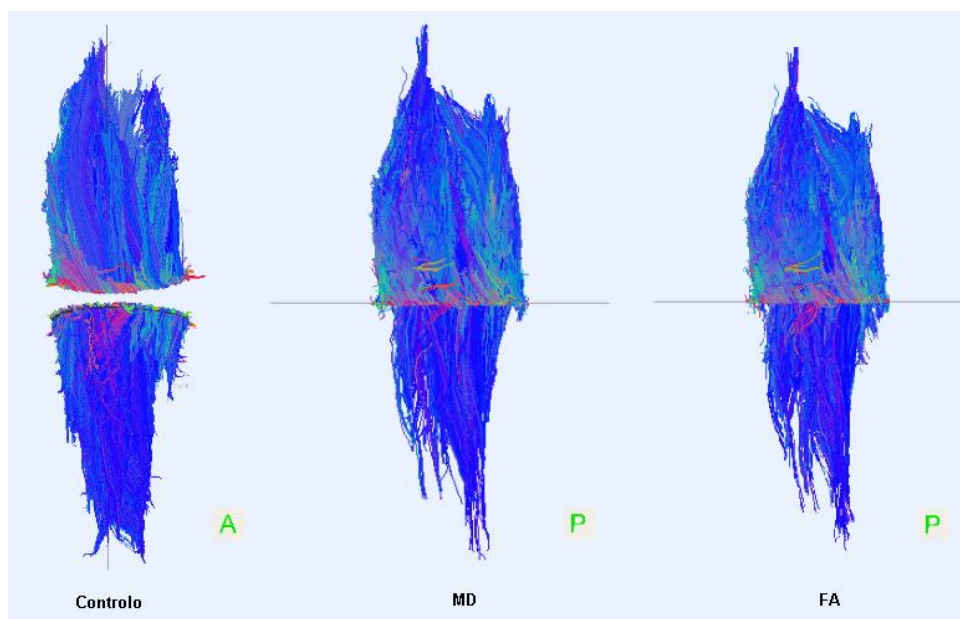


Figura 6.10 – Exemplo da diferença da aplicação do algoritmo *demons* com os critérios de comparação *FA* e *MD* na amostra 4, após a realização de exercício físico. Foram utilizadas perspectivas diferentes dos volumes de controlo e dos volumes processados para corrigir a inversão no plano coronal que ocorre durante a estimativa da tratografia.

Observa-se uma densidade maior de tratos nas imagens pós-exercício do que nas de pré-exercício (figura 6.11). Tal fenómeno é reportado em *Heemskerk et al., 2010* onde os valores de *FA* e *MD* dos músculos responsáveis pela flexão do pé aumentam (Deux et al., 2008; Schwenzer et al., 2009), o que permite um maior número de pixéis a serem incluídos no intervalo de inclusão durante a computação da tratografia.

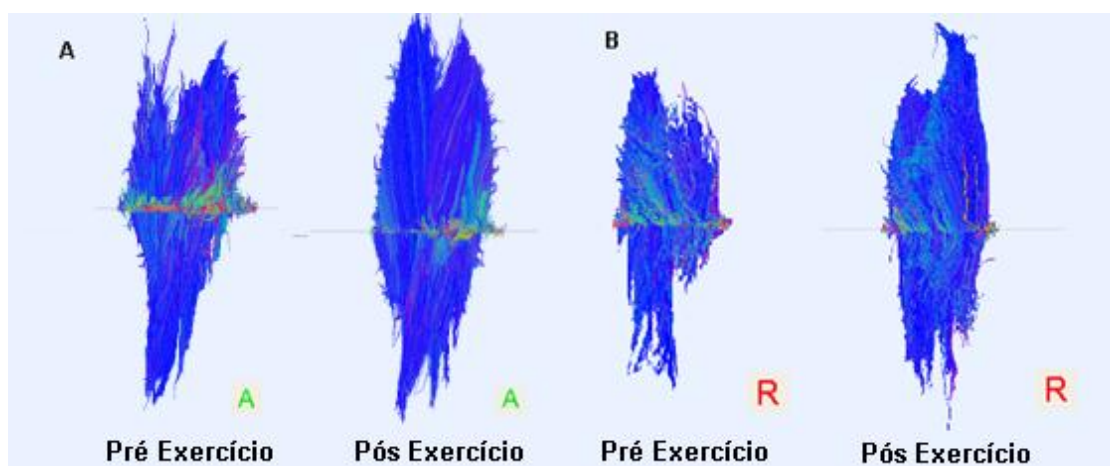


Figura 6.11 – Exemplo das diferentes densidades de tratos antes e depois da realização de exercício físico. Foram usadas a tratografia das amostras 2 (A) e 3 (B) após a realização do registo DTI com as imagens *MD* como critério de comparação.

Também se observa em ambas as instâncias de exercício, em todas as amostras, uma descontinuidade acentuada de tratos nas áreas exteriores da perna (figura 6.12). Isto pode dever-se

ao reduzido SNR das imagens DTI da perna (A. M. Heemskerk et al., 2010; Khalil et al., 2010), que impossibilita a delimitação da fronteira da perna pelo algoritmo. Também, a ocorrência de artefactos de *chemical-shift* na interface músculo-tecido adiposo pode levar a mudanças significativas nos valores *FA* e *MD* (M. Heemskerk & Damon, 2007; Lansdown et al., 2007; Mukherjee et al., 2008; Sinha et al., 2006) e impossibilitar a inicialização do algoritmo *demons* nessas regiões. Dado que a supressão *in situ* de tecido adiposo na aquisição de DTI resulta num SNR ainda menor (A. M. Heemskerk et al., 2010), a única possibilidade será a utilização de um algoritmo de registo mais robusto, que utilize a informação direcional diretamente de DTI, como sugerido em Yeo et al., 2008, invés do registo pela informação direcional indireta (*MD* e *FA*) utilizado na elaboração desta tese.

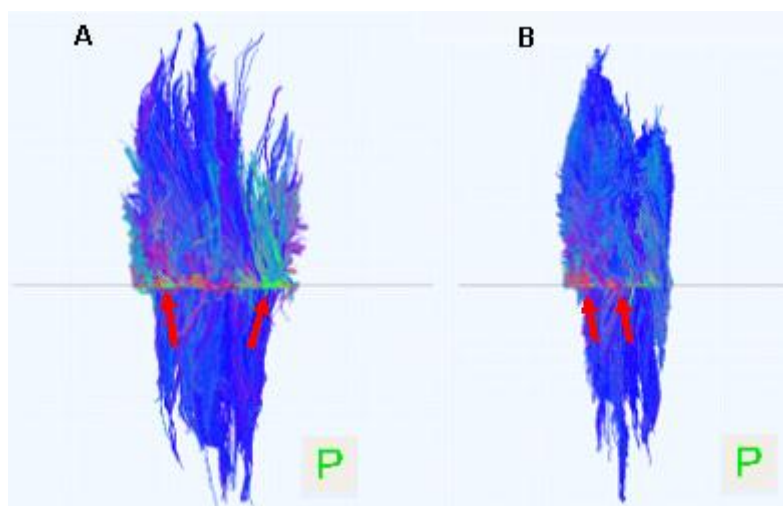


Figura 6.12 – Exemplos de descontinuação de fibras nas áreas exteriores da perna na amostra 2 com registo *FA* pós-exercício (A) e na amostra 5 (B) segundo registo DTI por *MD* antes da realização de exercício físico

Na transição do volume superior e inferior, observa-se em todos os casos uma redução do número de fibras existentes quando se define um ROI local. No entanto, existe a preservação do ângulo e comprimento de fibras suficientes para análise. Recomenda-se a realização de um estudo à preservação de parâmetros de arquitetura muscular antes e depois do registo DTI, como o ângulo de penação e comprimento das fibras (A. M. Heemskerk et al., 2010).





### 7.1 Limitações e Trabalho Futuro

A pequena dimensão da amostra de imagens pré e pós realização de exercício físico ( $n=5$ ) foi uma das grandes limitações na realização deste trabalho, que impossibilitou a utilização de testes estatísticos que permitissem a determinação do melhor parâmetro de registo DTI, e a eficiência do algoritmo aplicado. Uma alternativa seria a definição de ROIs em cada músculo da perna, realizada por várias pessoas com conhecimento suficiente em anatomia, o que permitiria uma acumulação suficiente de amostras para aplicação de testes estatísticos.

A ausência de *gold standard* em de imagem DTI, especialmente na perna dificulta a avaliação do sucesso no registo dos volumes. Não existindo imagens DTI da perna de referência disponíveis, não foi possível determinar a eficiência do algoritmo *demons* em termos absolutos.

A sobreposição de uma única imagem nos diferentes volumes pode afetar o registo e a consequente interpretação dos resultados de tratografia. Foi assumido que todas as distorções ocorrentes entre volumes se davam no plano axial. No entanto, nada garante que não tenham ocorrido distorções nos planos perpendiculares. Mais, não existe literatura suficiente sobre a intensidade de tais distorções ao longo do espaço. Recomenda-se que durante a aquisição de novos volumes se realize a sobreposição de mais cortes, com a definição de um método de registo que complemente este novo esquema de aquisição.

A elevada curva de aprendizagem na aplicação de transformações difeomorfas em registo de imagem impediu ao autor fazer a aplicação de mais algoritmos de registo DTI com o fim de determinar o melhor algoritmo a aplicar na continuação de volumes DTI.

Finalmente, a indisponibilidade de melhores bibliotecas de manipulação de ficheiros *NIFTI* no *Matlab* fez com que ocorresse uma rotação no plano axial e uma inversão no plano coronal entre as imagens DP e DTI nesta versão do algoritmo.

### 7.2 Conclusão

A presente tese tinha como objetivo o alinhamento e continuidade de volumes DTI para fins de observação de tratografia. Primeiro foram registadas as imagens DP e DTI utilizando a sobreposição de cortes entre os volumes superior e inferior e depois procedeu-se ao seu co-registo. No registo de volumes DP foi utilizada uma transformada afim; enquanto que para os volumes DTI foi utilizada a transformada afim, complementada com o algoritmo *demons*. O co-registo destas foi realizado através computação de uma transformada afim das imagens DP corrigidas sobre as imagens  $b_0$ .

No registo de volumes DP, foram observadas aumentos da correlação cruzada normalizada entre os volumes de controlo e respetivos volumes processados, sendo confirmados pela avaliação empírica.

No registo de volumes DTI, os volumes foram registados segundo dois critérios de comparação diferentes, *FA* e *MD*. Embora exista a possibilidade do registo segundo *MD* ser mais eficiente que *FA*, a visualização empírica dos resultados de tratografia indica que ambas possam ser suficientes para a resolução do problema. Em ambos os casos observa-se a coerência das estruturas anatómicas na maioria dos tratos, ocorrendo quebras principalmente nas áreas exteriores da perna, devido ao ruído. Estes resultados deverão ser confirmados por pares com conhecimento na matéria, através da medição de vários parâmetros de arquitetura muscular, como o ângulo de penação e comprimento de fibras.

No co-registo de DP sobre DTI, observa-se uma rotação de 180° no plano axial e uma inversão segundo o plano coronal entre estas que advém da falta de robustez da biblioteca usada na manipulação de ficheiros *NIfTI*. Também, é observado uma sobreposição de tratos sobre tecido adiposo por não se ter realizado a supressão deste tecido nas imagens DP.

Dada a dimensão reduzida da amostra e a utilização de um único ROI que incluía todos os músculos, a aplicação do algoritmo *demons* de cortes sobrepostos em volumes diferentes é uma prova de fato positiva que é possível utilizar algoritmos de registo de imagem para a continuação de volumes de imagem DTI contíguos. No entanto, foram utilizados critérios de comparação que correspondem indiretamente à informação direcional que a imagem DTI fornece, *FA* e *MD*. Numa versão futura, com o fim de tornar o algoritmo de alinhamento e continuação de imagens DTI mais eficiente e mais robusta, recomenda-se a utilização de metodologias de registo que utilize a informação direcional de DTI para a computação da transformada, tal como sugerido em Yeo *et al.*, 2008.

## Referências

- Alexander, D. C., Pierpaoli, C., Basser, P. J., & Gee, J. C. (2001). Resonance Images, 20(11), 1131–1139.
- Andersson, J. L. R. (2013). *Geometric Distortions in Diffusion MRI. Diffusion MRI: From Quantitative Measurement to In vivo Neuroanatomy: Second Edition*. Elsevier. doi:10.1016/B978-0-12-396460-1.00004-4
- Baron, C. a., Lebel, R. M., Wilman, a. H., & Beaulieu, C. (2012). The effect of concomitant gradient fields on diffusion tensor imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 68(4), 1190–1201. doi:10.1002/mrm.24120
- Basser, P. J., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994). MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical Journal*, 66(1), 259–267. doi:10.1016/S0006-3495(94)80775-1
- Behrens, T. E. J., Sotiropoulos, S. N., & Jbabdi, S. (2013). *MR Diffusion Tractography. Diffusion MRI: From Quantitative Measurement to In vivo Neuroanatomy: Second Edition*. Elsevier. doi:10.1016/B978-0-12-396460-1.00019-6
- Bernstein, M. a., Zhou, X. J., Polzin, J. a., King, K. F., Ganin, A., Pelc, N. J., & Glover, G. H. (1998). Concomitant gradient terms in phase contrast MR: Analysis and correction. *Magnetic Resonance in Medicine*, 39(2), 300–308. doi:10.1002/mrm.1910390218
- Carr, H. Y., & Purcell, E. M. (1954). Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. *Physical Review*. doi:10.1103/PhysRev.94.630
- Cohen-Adad, J., Leblond, H., Delivet-Mongrain, H., Martinez, M., Benali, H., & Rossignol, S. (2011). Wallerian degeneration after spinal cord lesions in cats detected with diffusion tensor imaging. *NeuroImage*, 57(3), 1068–1076. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.04.068
- Deux, J. F., Malzy, P., Paragios, N., Bassez, G., Luciani, a, Zerbib, P., ... Rahmouni, a. (2008). Assessment of calf muscle contraction by diffusion tensor imaging. *European Radiology*, 18, 2303–2310. doi:10.1007/s00330-008-1012-z
- Doran, S. J., Charles-Edwards, L., Reinsberg, S. a, & Leach, M. O. (2005). A complete distortion correction for MR images: I. Gradient warp correction. *Physics in Medicine and Biology*, 50(7), 1343–1361. doi:10.1088/0031-9155/50/7/001
- Du, Y. P., Zhou, X. J., & Bernstein, M. a. (2002). Correction of concomitant magnetic field-induced image artifacts in nonaxial echo-planar imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 48(3), 509–515. doi:10.1002/mrm.10249
- Eubank, D. M. ; D. R. H. ; H. V. ; T. K. L. ; W. (2001). Nonrigid multimodality image registration. *Medical Imaging*, 1609.
- Figini, M., Zucca, I., Aquino, D., Pennacchio, P., Nava, S., Di, A., ... Frassoni, C. (2014). In vivo DTI tractography of the rat brain : an atlas of the main tracts in Paxinos space with histological comparison. *Magnetic Resonance Imaging*, 33, 296–303. doi:10.1016/j.mri.2014.11.001

- Galbán, C. J., Maderwald, S., Uffmann, K., de Greiff, A., & Ladd, M. E. (2004). Diffusive sensitivity to muscle architecture: A magnetic resonance diffusion tensor imaging study of the human calf. *European Journal of Applied Physiology*, 93, 253–262. doi:10.1007/s00421-004-1186-2
- Gong, X., & Bansmer, S. (2015). Horn–Schunck optical flow applied to deformation measurement of a birdlike airfoil. *Chinese Journal of Aeronautics*. doi:10.1016/j.cja.2015.07.005
- Hasan, K. M., Moeller, F. G., & Narayana, P. a. (2014). DTI-based segmentation and quantification of human brain lateral ventricular CSF volumetry and mean diffusivity: Validation, age, gender effects and biophysical implications. *Magnetic Resonance Imaging*, 32(5), 405–412. doi:10.1016/j.mri.2014.01.014
- Hasan, K. M., Walimuni, I. S., Abid, H., & Hahn, K. R. (2011). A review of diffusion tensor magnetic resonance imaging computational methods and software tools. *Computers in Biology and Medicine*. Elsevier. doi:10.1016/j.compbimed.2010.10.008
- Heemskerk, a M., & Damon, B. M. (2007). Diffusion tensor MRI assessment of skeletal muscle architecture. *Current Medical Imaging Reviews*, 3, 152–160. Retrieved from <Go to ISI>://000248249500002
- Heemskerk, A. M., Sinha, T. K., Wilson, K. J., Ding, Z., & Damon, B. M. (2010). Repeatability of DTI-based skeletal muscle fiber tracking. *NMR in Biomedicine*, 23(June 2009), 294–303. doi:10.1002/nbm.1463
- Hiltunen, J., Suortti, T., Arvela, S., Seppä, M., Joensuu, R., & Hari, R. (2005). Diffusion tensor imaging and tractography of distal peripheral nerves at 3 T. *Clinical Neurophysiology*, 116(10), 2315–2323. doi:10.1016/j.clinph.2005.05.014
- Horn, B. K. P., & Schunck, B. G. (1993). “Determining optical flow”: a retrospective. *Artificial Intelligence*, 59(1-2), 81–87. doi:10.1016/0004-3702(93)90173-9
- Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W., & Smith, S. M. (2012). Fsl. *NeuroImage*, 62(2), 782–790. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.09.015
- Jones, D. K. (2013). *Gaussian Modeling of the Diffusion Signal. Diffusion MRI: From Quantitative Measurement to In vivo Neuroanatomy: Second Edition*. Elsevier. doi:10.1016/B978-0-12-396460-1.00005-6
- Khalil, C., Budzik, J. F., Kermarrec, E., Balbi, V., Le Thuc, V., & Cotten, a. (2010). Tractography of peripheral nerves and skeletal muscles. *European Journal of Radiology*, 76(3), 391–397. doi:10.1016/j.ejrad.2010.03.012
- Lansdown, D. a, Ding, Z., Wadington, M., Hornberger, J. L., & Damon, B. M. (2007). Quantitative diffusion tensor MRI-based fiber tracking of human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 103, 673–681. doi:10.1152/japplphysiol.00290.2007
- Le Bihan, D., Mangin, J. F., Poupon, C., Clark, C. a, Pappata, S., Molko, N., & Chabriet, H. (2001). Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging : JMRI*, 13, 534–46. doi:10.1002/jmri.1076
- Le Bihan, D., Poupon, C., Amadon, A., & Lethimonnier, F. (2006). Artifacts and pitfalls in diffusion MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 24, 478–488. doi:10.1002/jmri.20683
- McRobbie, D., Moore, E., Graves, M., & Prince, M. (2003). *MRI: From Picture to Proton. Health Physics (Vol. 85)*. doi:10.1097/00004032-200310000-00020

- Meier, C., Zwanger, M., Feiweier, T., & Porter, D. (2008). Concomitant field terms for asymmetric gradient coils: Consequences for diffusion, flow, and echo-planar imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 60(1), 128–134. doi:10.1002/mrm.21615
- Mori, S., & Van Zijl, P. C. M. (2002). Fiber tracking: Principles and strategies - A technical review. *NMR in Biomedicine*, 15, 468–480. doi:10.1002/nbm.781
- Mukherjee, P., Chung, S. W., Berman, J. I., Hess, C. P., & Henry, R. G. (2008). Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: technical considerations. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 29(May), 843–852. doi:10.3174/ajnr.A1052
- N. Toussaint, J.C. Souplet, P. F. (2007). Medinria: medical image navigation and research tool by INRIA. *Proceedings of MICCAI Workshop on Interaction in Medical Image Analysis and Visualization*, 1–8. Retrieved from <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/summary?doi=10.1.1.180.3343>
- O’Handley, R. C. (2000). *Modern Magnetic Material*. Hoboken, New Jersey: Wiley-Blackwell.
- Okamoto, Y., Kemp, G. J., Isobe, T., Sato, E., Hirano, Y., Shoda, J., & Minami, M. (2014). Changes in diffusion tensor imaging (DTI) eigenvalues of skeletal muscle due to hybrid exercise training. *Magnetic Resonance Imaging*, pp. 1297–1300. Elsevier Inc. doi:10.1016/j.mri.2014.07.002
- Oliveira, F. P. M., & Tavares, J. M. R. S. (2012). Medical image registration: a review. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, (January 2015), 1–21. doi:10.1080/10255842.2012.670855
- Pipe, J. (2009). *Pulse sequences for diffusion-weighted MRI. Diffusion MRI*. Elsevier. doi:10.1016/B978-0-12-374709-9.00002-X
- Rohde, G. K., Barnett, a. S., Basser, P. J., Marengo, S., & Pierpaoli, C. (2004). Comprehensive Approach for Correction of Motion and Distortion in Diffusion-Weighted MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 51, 103–114. doi:10.1002/mrm.10677
- Schwenzer, N. F., Steidle, G., Martirosian, P., Schraml, C., Springer, F., Claussen, C. D., & Schick, F. (2009). Diffusion tensor imaging of the human calf muscle: Distinct changes in fractional anisotropy and mean diffusion due to passive muscle shortening and stretching. *NMR in Biomedicine*, 22(May 2008), 1047–1053. doi:10.1002/nbm.1409
- Seeley, R. et al. (2014). *Seeley’s anatomy & physiology. McGraw-Hill* (10th ed.). New York, NY: McGraw-Hill.
- Seunarine, K. K., & Alexander, D. C. (2009). *Diffusion MRI. Diffusion MRI*. Elsevier. doi:10.1016/B978-0-12-374709-9.00004-3
- Sinha, S., Sinha, U., & Edgerton, V. R. (2006). In vivo diffusion tensor imaging of the human calf muscle. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 24, 182–190. doi:10.1002/jmri.20593
- Sousa, J. (2013). Análise da conectividade estrutural na doença de Parkinson. Retrieved from <http://run.unl.pt/handle/10362/10918>
- Stone, N. J. (2005). Table of nuclear magnetic dipole and electric quadrupole moments. *Atomic Data and Nuclear Data Tables*, 90(1), 75–176. doi:10.1016/j.adt.2005.04.001
- Thirion, J. P. (1998). Image matching as a diffusion process: an analogy with Maxwell’s demons. *Medical Image Analysis*, 2(3), 243–260. doi:10.1016/S1361-8415(98)80022-4

- Ulysses, J. N., & Conci, a. (2010). Measuring Similarity in Medical Registration. *International Conference on Systems, Signals and Image Processing*, 4.
- Vercauteren, T., Pennec, X., Perchant, A., & Ayache, N. (2009a). Diffeomorphic demons : Efficient non-parametric image registration . To cite this version : Diffeomorphic Demons : Efficient Non-parametric Image Registration.
- Vercauteren, T., Pennec, X., Perchant, A., & Ayache, N. (2009b). Diffeomorphic demons: efficient non-parametric image registration. *NeuroImage*, 45(1 Suppl), S61–S72. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.10.040
- Wald, L., Schmitt, F., & Dale, A. (2001). Systematic spatial distortion in MRI due to gradient non-linearities. *NeuroImage*, 13(6), 50. doi:10.1016/S1053-8119(01)91393-X
- Wang, Y., Gupta, A., Liu, Z., Zhang, H., Escolar, M. L., Gilmore, J. H., ... Styner, M. (2011). DTI registration in atlas based fiber analysis of infantile Krabbe disease. *NeuroImage*, 55(4), 1577–1586. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.01.038
- Wang, Z., Bovik, A. C., Sheikh, H. R., & Simoncelli, E. P. (2004). Image quality assessment: From error visibility to structural similarity. *IEEE Transactions on Image Processing*, 13(4), 600–612. doi:10.1109/TIP.2003.819861
- Westbrook, C. (2010). *MRI at a Glance* (Second.). Wiley-Blackwell.
- Wu, H., Miao, Z., Wang, Y., Chen, J., Ma, C., & Zhou, T. (2015). Image completion with multi-image based on entropy reduction. *Neurocomputing*. doi:10.1016/j.neucom.2014.12.088
- Yeo, B. T. T., Vercauteren, T., Fillard, P., Pennec, X., Gotland, P., Ayache, N., & Clatz, O. (2008). DTI registration with exact finite-strain differential. *2008 5th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*, 3(1), 700–703. doi:10.1109/ISBI.2008.4541092
- Zhang, H., Avants, B. B., Yushkevich, P. a., Woo, J. H., Wang, S., McCluskey, L. F., ... Gee, J. C. (2007). High-dimensional spatial normalization of diffusion tensor images improves the detection of white matter differences: An example study using amyotrophic lateral sclerosis. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 26(11), 1585–1597. doi:10.1109/TMI.2007.906784
- Zhang, H., Yushkevich, P. a., Alexander, D. C., & Gee, J. C. (2006). Deformable registration of diffusion tensor MR images with explicit orientation optimization. *Medical Image Analysis*, 10(5), 764–785. doi:10.1016/j.media.2006.06.004
- Zhao, W., Xu, Z., & Zhao, J. (2016). Gradient entropy metric and p-Laplace diffusion constraint-based algorithm for noisy multispectral image fusion. *Information Fusion*, 27, 138–149. doi:10.1016/j.inffus.2015.06.003

## A.1 Fluxogramas de Pré-Processamento

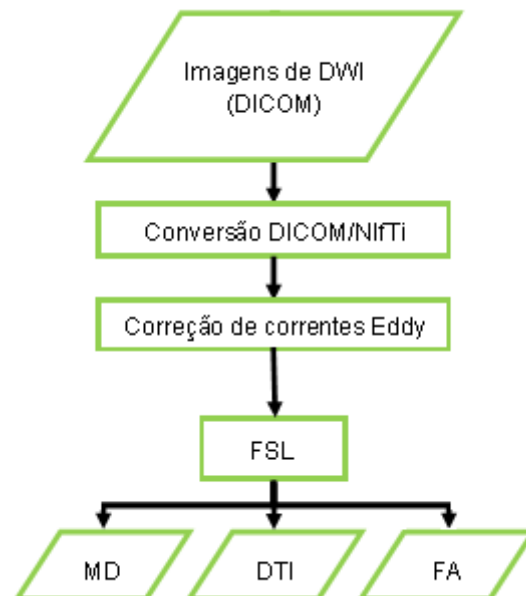


Figura A.1 – Fluxograma de estimação de DTI

## A.2 Fluxogramas de Processamento

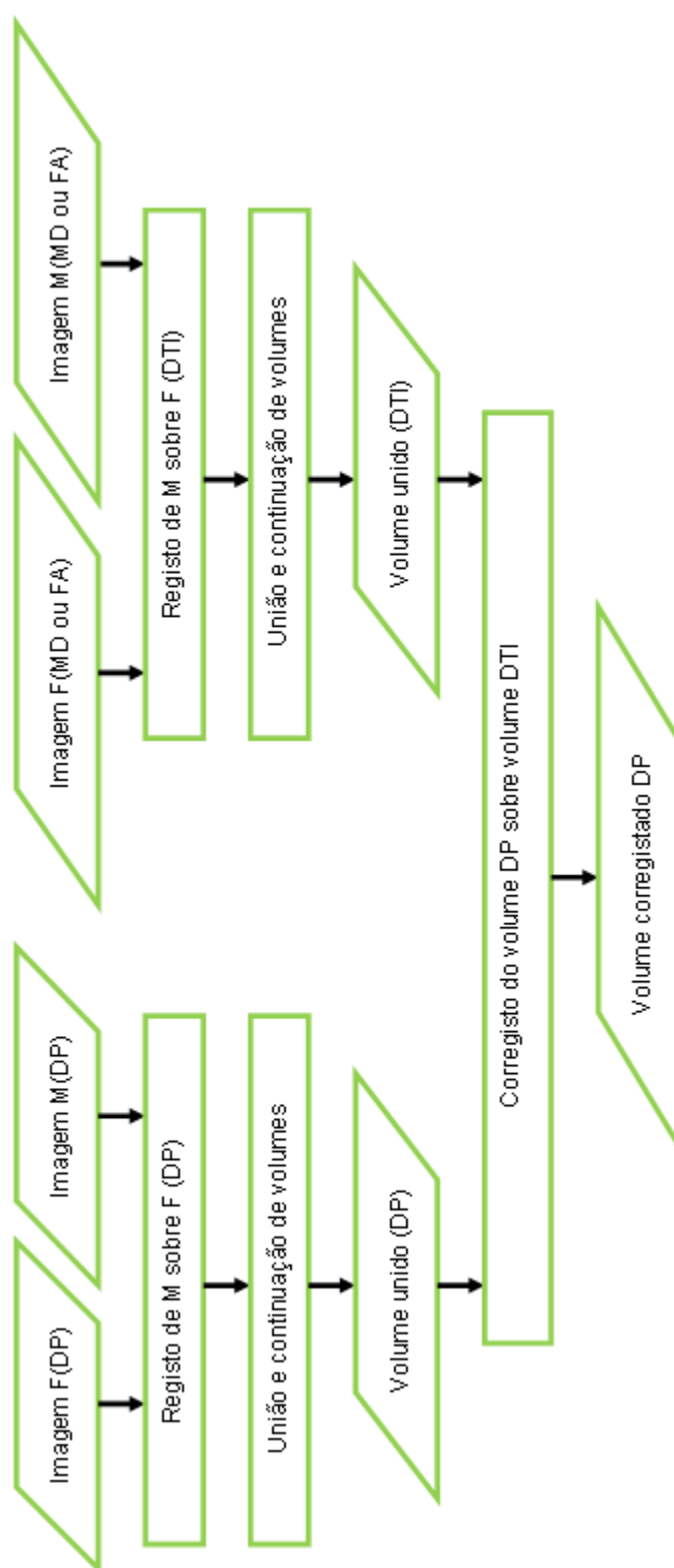


Figura A.2 – Fluxograma de processamento.